



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

DISPOSICIÓN N° **01779**

BUENOS AIRES, 25 MAR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017919-12-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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



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

DISPOSICIÓN N°

10779

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

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

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

8
Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

X M



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

DISPOSICIÓN N°

1779

Por ello;

EL INTERVENTOR 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 TEROVAN y nombre/s genérico/s ERLLOTINIB, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por ASOFARMA S.A.I.C., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:
"ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

g m



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

DISPOSICIÓN N° **1779**

CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

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

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

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

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-017919-12-9

DISPOSICIÓN N°:

1779


Dr. OTTO A. OSSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

8 ✓



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

1779

Nombre comercial: TEROVAN.

Nombre/s genérico/s: ERLOTINIB.

Industria: ARGENTINA.

5, Lugar/es de elaboración: RUTA NACIONAL N° 40 ENTRE CALLE 7 Y 8, VILLA
ABERASTAIN, PROVINCIA DE SAN JUAN.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: TEROVAN.

Clasificación ATC: L01XE03.

Indicación/es autorizada/s: CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS (NSCLC). LA MONOTERAPIA CON ERLOTINIB ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE

8 7



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

1779

CELULAS NO PEQUEÑAS METASTASICO O LOCALMENTE AVANZADO, CUYA ENFERMEDAD NO HA PROGRESADO DESPUES DE CUATRO CICLOS DE QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LINEA EN BASE A PLATINO. LA MONOTERAPIA CON ERLOTINIB ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS METASTASICO O LOCALMENTE AVANZADO LUEGO DEL FRACASO DE POR LO MENOS UN REGIMEN ANTERIOR DE QUIMIOTERAPIA. LOS RESULTADOS REALIZADOS EN PACIENTES DE PRIMERA LINEA CON NSCLC METASTASICO O LOCALMENTE AVANZADO NO MOSTRARON UN BENEFICIO CLINICO CON LA ADMINISTRACION CONCURRENTES DE ERLOTINIB CON QUIMIOTERAPIA EN BASE A PLATINO (CARBOPLATINO Y PACLITAXEL O GEMCITABINA Y CISPLATINO) Y SU USO NO ES RECOMENDADO EN ESE MARCO. CANCER PANCREATICO. ERLOTINIB EN COMBINACION CON GEMCITABINA ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CANCER PANCREATICO METASTASICO, NO EXTIRPABLE O LOCALMENTE AVANZADO.

Concentración/es: 25 de DE ERLOTINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ERLOTINIB 25 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg, LACTOSA 11.125 MG, TALCO 0.3 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.3375 mg, POLIETILENGLICOL 0.6 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2.8875 mg, CROSCARMELOSA SODICA 4 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 29.6833 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL

8



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

1779

0.75 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC/PVDC CON PROTECCIÓN UV.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

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

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL; TEMPERATURA ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: TEROVAN.

Clasificación ATC: L01XE03.

Indicación/es autorizada/s: CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS (NSCLC). LA MONOTERAPIA CON ERLOTINIB ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS METASTASICO O LOCALMENTE AVANZADO, CUYA ENFERMEDAD NO HA PROGRESADO DESPUES DE CUATRO CICLOS DE QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LINEA EN BASE A PLATINO. LA MONOTERAPIA CON ERLOTINIB ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON

Handwritten signature or mark.



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

1779

CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS METASTASICO O LOCALMENTE AVANZADO LUEGO DEL FRACASO DE POR LO MENOS UN REGIMEN ANTERIOR DE QUIMIOTERAPIA. LOS RESULTADOS REALIZADOS EN PACIENTES DE PRIMERA LINEA CON NSCLC METASTASICO O LOCALMENTE AVANZADO NO MOSTRARON UN BENEFICIO CLINICO CON LA ADMINISTRACION CONCURRENTES DE ERLOTINIB CON QUIMIOTERAPIA EN BASE A PLATINO (CARBOPLATINO Y PACLITAXEL O GEMCITABINA Y CISPLATINO) Y SU USO NO ES RECOMENDADO EN ESE MARCO. CANCER PANCREATICO. ERLOTINIB EN COMBINACION CON GEMCITABINA ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CANCER PANCREATICO METASTASICO, NO EXTIRPABLE O LOCALMENTE AVANZADO.

5, Concentración/es: 100 MG de ERLOTINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ERLOTINIB 100 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4 mg, LACTOSA 44.5 MG, TALCO 1.2 MG, DIOXIDO DE TITANIO 1.35 mg, POLIETILENGLICOL 2.4 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 11.55 mg, CROSCARMELOSA SODICA 16 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 118.7332 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 3 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC/PVDC CON PROTECCIÓN UV.

8 M



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

1779

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

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

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL; TEMPERATURA ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: TEROVAN.

Clasificación ATC: L01XE03.

Indicación/es autorizada/s: CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS (NSCLC). LA MONOTERAPIA CON ERLOTINIB ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS METASTASICO O LOCALMENTE AVANZADO, CUYA ENFERMEDAD NO HA PROGRESADO DESPUES DE CUATRO CICLOS DE QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LINEA EN BASE A PLATINO. LA MONOTERAPIA CON ERLOTINIB ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS METASTASICO O LOCALMENTE AVANZADO LUEGO DEL FRACASO DE POR LO MENOS UN REGIMEN ANTERIOR DE QUIMIOTERAPIA. LOS RESULTADOS REALIZADOS EN PACIENTES DE PRIMERA LINEA CON NSCLC METASTASICO O LOCALMENTE AVANZADO NO

Handwritten signature and mark.



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

1779

MOSTRARON UN BENEFICIO CLINICO CON LA ADMINISTRACION CONCURRENTES DE ERLOTINIB CON QUIMIOTERAPIA EN BASE A PLATINO (CARBOPLATINO Y PACLITAXEL O GEMCITABINA Y CISPLATINO) Y SU USO NO ES RECOMENDADO EN ESE MARCO. CANCER PANCREATICO. ERLOTINIB EN COMBINACION CON GEMCITABINA ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CANCER PANCREATICO METASTASICO, NO EXTIRPABLE O LOCALMENTE AVANZADO.

Concentración/es: 150 mg DE ERLOTINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ERLOTINIB 150 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6 mg, LACTOSA 66.75 mg, TALCO 1.8 mg, DIOXIDO DE TITANIO 2.025 mg, POLIETILENGLICOL 3.6 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 17.325 mg, CROSCARMELOSA SODICA 24 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 178.0998 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 4.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC/PVDC CON PROTECCIÓN UV.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

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

Período de vida Útil: 24 meses.

Handwritten signature and mark.



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

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL; TEMPERATURA ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

1779

M

g

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

1779

O. Orsinger
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE RÓTULO



**TEROVAN
ERLOTINIB**
Comprimidos recubiertos 25 mg

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

1777 g

CONTENIDO: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de TEROVAN 25 mg contiene:

ERLOTINIB	25,0000 mg
(COMO ERLOTINIB CLORHIDRATO	27,3167 mg)
LACTOSA	11,1250 mg
CROSCARMELOSA SÓDICA	4,0000 mg
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	2,8875 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA	29,6833 mg
DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL	0,7500 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	1,0000 mg
TALCO	0,3000 mg
POLIETILENGLICOL	0,6000 mg
DIÓXIDO DE TITANIO	0,3375 mg

POSOLÓGIA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Agustín Álvarez 4185 Villa Martelli, Pdo. de Vicente López, Pcia. de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. María Cristina Nechuta, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pcia. de Buenos Aires (MONTE VERDE S.A.).

ASOFARMA S.A.I. y C.
MARÍA CRISTINA NECHUTA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 8538

ASOFARMA S.A.I. y C.
6º. del Carmen Mastandrea
APODERADA

Handwritten signature

Handwritten signature

PROYECTO DE RÓTULO



**TEROVAN
ERLOTINIB
Comprimidos recubiertos 25 mg**



Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

CONTENIDO: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de TEROVAN 25 mg contiene:

ERLOTINIB	25,0000 mg
(COMO ERLOTINIB CLORHIDRATO	27,3167 mg)
LACTOSA	11,1250 mg
CROSCARMELOSA SÓDICA	4,0000 mg
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	2,8875 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA	29,6833 mg
DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL	0,7500 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	1,0000 mg
TALCO	0,3000 mg
POLIETILENGLICOL	0,6000 mg
DIÓXIDO DE TITANIO	0,3375 mg

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Agustín Álvarez 4185 Villa Martelli, Pdo. de Vicente López, Pcia. de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. María Cristina Nechuta, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain,
Pcia. de Buenos Aires (MONTE VERDE S.A.).
ASOFARMA S.A.I. y C.
M.ª CRISTINA NECHUTA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 6536
M.ª del Carmen Mustandrea
APODERADA

Handwritten signature

Handwritten signature

PROYECTO DE RÓTULO



**TEROVAN
ERLOTINIB**
Comprimidos recubiertos 25 mg

779

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

CONTENIDO: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de TEROVAN 25 mg contiene:

ERLOTINIB	25,0000 mg
(COMO ERLOTINIB CLORHIDRATO	27,3167 mg)
LACTOSA	11,1250 mg
CROSCARMELOSA SÓDICA	4,0000 mg
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	2,8875 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA	29,6833 mg
DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL	0,7500 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	1,0000 mg
TALCO	0,3000 mg
POLIETILENGLICOL	0,6000 mg
DIÓXIDO DE TITANIO	0,3375 mg

POSOLÓGIA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Agustín Álvarez 4185 Villa Martelli, Pdo. de Vicente López, Pcia. de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. María Cristina Nechuta, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain,
Pocito, Prov. de Salta (MONTE VERDE S.A.).

ASOFARMA S.A.I. y C.
MARÍA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 8638

ASOFARMA S.A.I. y C.
M°. del Carmen Mastandrea
APODERADA

Neu

PROYECTO DE RÓTULO



**TEROVAN
ERLOTINIB
Comprimidos recubiertos 100 mg**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

1779

CONTENIDO: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de TEROVAN 100 mg contiene:

ERLOTINIB	100,0000 mg
(COMO ERLOTINIB CLORHIDRATO)	109,2668 mg)
LACTOSA	44,5000 mg
CROSCARMELOSA SÓDICA	16,0000 mg
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	11,5500 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA	118,7332 mg
DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL	3,0000 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	4,0000 mg
TALCO	1,2000 mg
POLIETILENGLICOL	2,4000 mg
DIÓXIDO DE TITANIO	1,3500 mg

POSOLÓGIA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Agustín Álvarez 4185 Villa Martelli, Pdo. de Vicente López, Pcia. de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. María Cristina Nechuta, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov. de San Juan (MONTE VERDE S.A.).

ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 8538

ASOFARMA S.A.I. y C.
M. del Carmen Mastandrea
APODERADA

Alca

M

PROYECTO DE RÓTULO



**TEROVAN
ERLOTINIB
Comprimidos recubiertos 100 mg**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

CONTENIDO: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de TEROVAN 100 mg contiene:

ERLOTINIB	100,0000 mg
(COMO ERLOTINIB CLORHIDRATO	109,2668 mg)
LACTOSA	44,5000 mg
CROSCARMELOSA SÓDICA	16,0000 mg
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	11,5500 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA	118,7332 mg
DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL	3,0000 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	4,0000 mg
TALCO	1,2000 mg
POLIETILENGLICOL	2,4000 mg
DIÓXIDO DE TITANIO	1,3500 mg

POSOLÓGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Agustín Álvarez 4185 Villa Martelli, Pdo. de Vicente López, Pcia. de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. María Cristina Nechuta, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov. de San Juan (MONTE VERDE S.A.).

ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 9538

ASOFARMA S.A.I. y C.
M°. del Comen. Mastomero
APODERADA

Handwritten signature

Handwritten signature

PROYECTO DE RÓTULO



**TEROVAN
ERLOTINIB
Comprimidos recubiertos 100 mg**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

CONTENIDO: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de TEROVAN 100 mg contiene:

ERLOTINIB	100,0000 mg
(COMO ERLOTINIB CLORHIDRATO)	109,2668 mg)
LACTOSA	44,5000 mg
CROSCARMELOSA SÓDICA	16,0000 mg
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	11,5500 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA	118,7332 mg
DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL	3,0000 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	4,0000 mg
TALCO	1,2000 mg
POLIETILENGLICOL	2,4000 mg
DIÓXIDO DE TITANIO	1,3500 mg

POSOLÓGIA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Agustín Álvarez 4185 Villa Martelli, Pdo. de Vicente López, Pcia. de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. María Cristina Nechuta, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov. de San Juan (MONTE VERDE S.A.).

ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 9538

ASOFARMA S.A.I. y C.
N°. del Carmen Mastandrea
APODERADA

Handwritten signature

Handwritten signature

PROYECTO DE RÓTULO



**TEROVAN
ERLOTINIB
Comprimidos recubiertos 150 mg**



Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

CONTENIDO: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de TEROVAN 150 mg contiene:

ERLOTINIB	150,0000 mg
(COMO ERLOTINIB CLORHIDRATO	163,9002 mg)
LACTOSA	66,7500 mg
CROSCARMELOSA SÓDICA	24,0000 mg
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	17,3250 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA	178,0998 mg
DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL	4,5000 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	6,0000 mg
TALCO	1,8000 mg
POLIETILENGLICOL	3,6000 mg
DIÓXIDO DE TITANIO	2,0250 mg

POSOLÓGIA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Agustín Álvarez 4185 Villa Martelli, Pdo. de Vicente López, Pcia. de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. María Cristina Nechuta, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov. de San Juan (MONTE VERDE S.A.).

ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 8638

ASOFARMA S.A.I. y C.
N° del Comen. Mastandrea
APODERADA

PROYECTO DE RÓTULO



1779

**TEROVAN
ERLOTINIB
Comprimidos recubiertos 150 mg**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

CONTENIDO: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de TEROVAN 150 mg contiene:

ERLOTINIB	150,0000 mg
(COMO ERLOTINIB CLORHIDRATO	163,9002 mg)
LACTOSA	66,7500 mg
CROSCARMELOSA SÓDICA	24,0000 mg
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	17,3250 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA	178,0998 mg
DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL	4,5000 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	6,0000 mg
TALCO	1,8000 mg
POLIETILENGLICOL	3,6000 mg
DIÓXIDO DE TITANIO	2,0250 mg

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Agustín Álvarez 4185 Villa Martelli, Pdo. de Vicente López, Pcia. de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. María Cristina Nechuta, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov. de San Juan (MONTE VERDE S.A.).

ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 9538

ASOFARMA S.A.I. y C.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA

Handwritten signature

Handwritten signature

PROYECTO DE RÓTULO

**TEROVAN
ERLOTINIB
Comprimidos recubiertos 150 mg**



11779

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

CONTENIDO: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de TEROVAN 150 mg contiene:

ERLOTINIB	150,0000 mg
(COMO ERLOTINIB CLORHIDRATO	163,9002 mg)
LACTOSA	66,7500 mg
CROSCARMELOSA SÓDICA	24,0000 mg
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	17,3250 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA	178,0998 mg
DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL	4,5000 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	6,0000 mg
TALCO	1,8000 mg
POLIETILENGLICOL	3,6000 mg
DIÓXIDO DE TITANIO	2,0250 mg

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Agustín Álvarez 4185 Villa Martelli, Pdo. de Vicente López, Pcia. de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. María Cristina Nechuta, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov. de San Juan (MONTE VERDE S.A.).

ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8638

ASOFARMA S.A.I. y C.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA



PROYECTO DE PROSPECTO

**TEROVAN
ERLOTINIB**

Comprimidos recubiertos 25 mg, 100 mg y 150 mg

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de TEROVAN 25 mg contiene:

ERLOTINIB	25,0000 mg
(COMO ERLOTINIB CLORHIDRATO	27,3167 mg)
LACTOSA	11,1250 mg
CROSCARMELOSA SÓDICA	4,0000 mg
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	2,8875 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA	29,6833 mg
DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL	0,7500 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	1,0000 mg
TALCO	0,3000 mg
POLIETILENGLICOL	0,6000 mg
DIÓXIDO DE TITANIO	0,3375 mg

Cada comprimido recubierto de TEROVAN 100 mg contiene:

ERLOTINIB	100,0000 mg
(COMO ERLOTINIB CLORHIDRATO	109,2668 mg)
LACTOSA	44,5000 mg
CROSCARMELOSA SÓDICA	16,0000 mg
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	11,5500 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA	118,7332 mg
DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL	3,0000 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	4,0000 mg
TALCO	1,2000 mg
POLIETILENGLICOL	2,4000 mg
DIÓXIDO DE TITANIO	1,3500 mg

Cada comprimido recubierto de TEROVAN 150 mg contiene:

ERLOTINIB	150,0000 mg
(COMO ERLOTINIB CLORHIDRATO	163,9002 mg)
LACTOSA	66,7500 mg
CROSCARMELOSA SÓDICA	24,0000 mg
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	17,3250 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA	178,0998 mg
DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL	4,5000 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	6,0000 mg
TALCO	1,8000 mg
POLIETILENGLICOL	3,6000 mg
DIÓXIDO DE TITANIO	2,0250 mg

Handwritten signature
ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 9538

Handwritten signature
ASOFARMA S.A.I. y C.
Nº. del Carmen Mastandrea
APODERADA



10739

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico. Inhibidor de la proteína kinasa

Clasificación ATC: L01XE03

INDICACIONES

- Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)

La monoterapia con erlotinib está indicada para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o localmente avanzado, cuya enfermedad no ha progresado después de cuatro ciclos de quimioterapia de primera línea en base a platino.

La monoterapia con erlotinib está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o localmente avanzado luego del fracaso de por lo menos un régimen anterior de quimioterapia.

Los resultados realizados en pacientes de primera línea con NSCLC metastásico o localmente avanzado no mostraron un beneficio clínico con la administración concurrente de erlotinib con quimioterapia en base a platino (carboplatino y paclitaxel o gemcitabina y cisplatino) y su uso no es recomendado en ese marco.

- Cáncer pancreático

Erlotinib en combinación con gemcitabina está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pancreático metastásico, no extirpable o localmente avanzado.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica

El mecanismo de acción clínica antitumoral de erlotinib no está completamente caracterizado. Erlotinib inhibe la fosforilación intracelular de tirosina cinasa vinculada con el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). La especificidad de inhibición con respecto a otros receptores de tirosina cinasa no ha sido completamente caracterizada. El EGFR se expresa sobre la superficie celular de células normales y células cancerígenas.


Farmacocinética

Absorción y distribución:

Erlotinib se absorbe en aproximadamente un 60% después de la administración oral y su biodisponibilidad aumenta considerablemente con la comida a casi el 100%. Los niveles plasmáticos pico ocurren 4 horas después de la dosis. La solubilidad de erlotinib es dependiente del pH. La solubilidad de erlotinib disminuye a medida que el pH aumenta. Luego de la absorción, erlotinib se une en aproximadamente el 93% a las proteínas albúmina y glicoproteína ácida alfa-1 (AAG) plasmáticas. Erlotinib tiene un volumen aparente de distribución de 232 litros.

Metabolismo y excreción:

La mediana de vida media es de 36,2 horas. Por lo tanto, el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática en estado estacionario sería de 7-8 días.


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 8638


ASOFARMA S.A.I. y C.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA



1779

La coadministración de gemcitabina no tiene efecto en el clearance plasmático de erlotinib.

Las valoraciones in vitro del metabolismo del citocromo P450 mostraron que erlotinib se metaboliza fundamentalmente por CYP3A4 y en menor medida por CYP1A2, y la isoforma extrahepática CYP1A1. Luego de una dosis oral de 100 mg, se recuperó el 91% de la dosis: 83% en las heces (1% de la dosis como precursor intacto) y 8% en orina (0,3% de la dosis como precursor intacto).

El cigarrillo reduce la exposición a erlotinib.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN- MODO DE ADMINISTRACIÓN

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)

La dosis diaria recomendada de erlotinib para el tratamiento del NSCLC es de 150 mg tomados con el estómago vacío por lo menos una hora antes o dos horas después de la ingesta de comida. El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que haya toxicidad inaceptable. No hay evidencia de que el tratamiento después de la progresión sea beneficioso.

Cáncer pancreático

La dosis diaria recomendada de erlotinib para cáncer pancreático es de 100 mg tomados con el estómago vacío por lo menos una hora antes o dos horas después de la ingesta de comida, en combinación con gemcitabina. El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que haya toxicidad inaceptable.

Modificaciones de dosis

En pacientes que manifiestan un comienzo agudo de síntomas pulmonares nuevos o progresivos, tales como disnea, tos o fiebre, el tratamiento con erlotinib debe interrumpirse en espera de una evaluación diagnóstica. Si se diagnostica enfermedad pulmonar intersticial (ILD), se debe discontinuar el tratamiento con erlotinib y empezar un tratamiento adecuado según sea necesario.

Discontinuar el tratamiento con erlotinib en caso de insuficiencia hepática o perforación gastrointestinal.

Interrumpir o discontinuar el tratamiento con erlotinib en pacientes con deshidratación que están en riesgo de insuficiencia renal, en pacientes con patologías cutáneas ampollasas o exfoliativas severas, o en pacientes con empeoramiento de trastornos oculares o trastornos oculares agudos.

La diarrea puede manejarse generalmente con loperamida. Los pacientes con diarrea severa que no responden a loperamida o que se deshidratan pueden requerir reducción de la dosis o interrupción temporaria de la terapia. Los pacientes con reacciones cutáneas severas también pueden requerir reducción de dosis o interrupción temporaria de la terapia.

Cuando es necesaria la reducción, la dosis de erlotinib debe reducirse en decrementos de 50 mg.

En pacientes que están tomando erlotinib combinado con un inhibidor potente


ASOFARMA S.A. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538


ASOFARMA S.A. y C.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA



1779

de CYP3A4 tales como: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina (TAO), voriconazol, pomelo o jugo de pomelo, se debe considerar una reducción de dosis en caso de reacciones adversas severas.

De forma similar, en pacientes que están tomando erlotinib combinado con un inhibidor tanto de CYP3A4 como de CYP1A2 como ciprofloxacina, se debe considerar una reducción de la dosis de erlotinib en caso de reacciones adversas severas.

El tratamiento previo con el inductor de CYP3A4 como rifampicina disminuye el AUC de erlotinib en aproximadamente 2/3 a 4/5. Por este motivo, se recomienda el uso de tratamientos alternativos que carezcan de actividad inductora de CYP3A4. Si no hay disponible un tratamiento alternativo, se debe considerar un aumento de la dosis de erlotinib, según sea tolerada, en intervalos de dos semanas mientras se monitorea la seguridad del paciente. La dosis máxima de erlotinib estudiada en combinación con rifampicina es de 450 mg. Si la dosis de erlotinib se debiera aumentar, deberá ser reducida de inmediato a la dosis inicial indicada tras la discontinuación de rifampicina u otros inductores. Otros inductores de CYP3A4 incluyen: rifabutina, rifapentina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan, entre otros. Estos también deben evitarse en lo posible.

El cigarrillo ha demostrado reducir la exposición a erlotinib. Se debe aconsejar a los pacientes que dejen de fumar. Si un paciente continúa fumando, puede considerarse un aumento cuidadoso de la dosis de erlotinib, que no supere los 300 mg, mientras se monitorea la seguridad del paciente. Sin embargo, no se ha establecido la eficacia y la seguridad a largo plazo (> 14 días) de una dosis superior a las dosis iniciales recomendadas en pacientes que continúan fumando cigarrillos. Si la dosis de erlotinib se aumentara, debe reducirse inmediatamente a la dosis inicial indicada tras dejar de fumar.

Erlotinib se elimina por metabolismo hepático y excreción biliar. Aunque la exposición a erlotinib es similar en pacientes con función hepática moderadamente deteriorada (Child-Pugh B), los pacientes con deterioro hepático (bilirrubina total aumentada o Child-Pugh A, B y C) deben ser monitoreados de cerca durante la terapia con erlotinib.

El tratamiento con erlotinib debe usarse con cuidado en los pacientes con bilirrubina total >3 veces el límite normal. La administración de erlotinib debe interrumpirse o discontinuarse si los cambios en la función hepática son severos, tales como duplicar la bilirrubina total o triplicar las transaminasas en el marco de valores previos al tratamiento fuera del rango normal. En caso de empeoramiento de las pruebas de función hepática, antes de que se vuelvan severas, se debe considerar la interrupción o reducción de la dosis, con monitoreo frecuente de la función hepática. Las dosis de erlotinib se deben interrumpir o discontinuar si la bilirrubina total es >3 veces el límite normal o las transaminasas son >5 veces el límite normal en el marco de valores normales previos al tratamiento.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a erlotinib o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA RECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 6538


ASOFARMA S.A.I. y C.
M^o. del Carmen Mantandrea
APODERADA



1779

Toxicidad pulmonar

Ha habido informes de eventos tipo enfermedad pulmonar intersticial (ILD), incluyendo casos fatales, en pacientes que reciben erlotinib para el tratamiento de NSCLC, cáncer pancreático u otros tumores sólidos avanzados.

El índice global de eventos tipo ILD en aproximadamente 32.000 pacientes tratados con erlotinib de todos los estudios (incluyendo estudios no controlados y estudios con quimioterapia concurrente) fue de aproximadamente el 1,1%.

Los diagnósticos informados en pacientes con presuntos eventos tipo ILD incluyeron neumonitis, neumonitis por radiación, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial, enfermedad pulmonar intersticial, bronquiolitis obliterante, fibrosis pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda e infiltración pulmonar. Los síntomas reportados comenzaron desde 5 días hasta más de 9 meses (mediana 39 días) luego de iniciar la terapia con erlotinib. En los estudios de cáncer de pulmón, la mayoría de los casos estuvieron relacionados con factores de confusión o que contribuyeron tales como: quimioterapia concomitante/anterior, radioterapia anterior, enfermedad pulmonar parenquimatosa preexistente, enfermedad pulmonar metastásica o infecciones pulmonares.

En caso de un comienzo agudo de síntomas pulmonares sin explicación, nuevos o progresivos, tales como disnea, tos y fiebre, la terapia con erlotinib debe interrumpirse en espera de una evaluación diagnóstica. Si se diagnostica ILD, se debe discontinuar el tratamiento con erlotinib y comenzar el tratamiento adecuado según sea necesario.

Insuficiencia renal


Se han informado casos de síndrome hepato-renal, falla renal aguda (incluyendo casos fatales) e insuficiencia renal. Algunos fueron secundarios a un deterioro hepático basal mientras que otros estuvieron relacionados con deshidratación severa por diarrea, vómitos o anorexia o uso concurrente de quimioterapia. En caso de deshidratación, particularmente en pacientes con factores de riesgo que contribuyen para falla renal (por ej. enfermedad renal preexistente, patologías médicas o medicamentos que pueden conducir a enfermedad renal, u otras patologías que predisponen incluyendo edad avanzada), se debe interrumpir la terapia con erlotinib y se deben tomar medidas adecuadas para rehidratar al paciente de forma intensiva.

Se recomienda el monitoreo periódico de la función renal y electrolitos séricos en pacientes en riesgo de deshidratación.

Hepatotoxicidad

Se han informado casos de insuficiencia hepática y síndrome hepatorenal (incluyendo casos fatales) durante el uso de erlotinib, particularmente en pacientes con deterioro hepático basal. Por lo tanto, se recomienda realizar pruebas periódicas de la función hepática (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina). En caso de empeoramiento de las pruebas de función hepática, se debe considerar la interrupción o reducción de la dosis con monitoreo frecuente de la función hepática. La administración de erlotinib se debe interrumpir o discontinuar si la bilirrubina total es >3 veces el límite superior normal o las transaminasas son >5 veces el límite superior normal, en el marco de valores normales previos al tratamiento.

Perforación gastrointestinal


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538


ASOFARMA S.A.I. y C.
M^a. del Carmen MarLandra
APODERADA



1177

Se han informado casos de perforación gastrointestinal (incluyendo casos fatales) en pacientes que reciben erlotinib. Los pacientes que toman de forma concomitante agentes antiangiogénicos, corticosteroides, AINE o quimioterapia en base a taxanos, o que tienen antecedentes de úlcera péptica o enfermedad diverticular presentan un mayor riesgo.

Se debe discontinuar el tratamiento con erlotinib de forma permanente en pacientes que manifiestan perforación gastrointestinal.

Trastornos cutáneos ampollosos y exfoliativos

Se han informado casos de patologías cutáneas ampollosas y exfoliativas incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, que en algunas ocasiones fueron fatales.

Se debe interrumpir o discontinuar el tratamiento con erlotinib si el paciente manifiesta afecciones ampollosas o exfoliativas severas.

Infarto de miocardio/isquemia

En un estudio de carcinoma pancreático, seis pacientes (índice de 2,3%) en el grupo tratado con erlotinib/gemcitabina manifestaron infarto de miocardio/isquemia. Uno de estos pacientes murió debido a infarto de miocardio. En comparación, 3 pacientes en el grupo tratado con placebo/gemcitabina manifestaron infarto de miocardio (índice 1,2%) y uno falleció por infarto de miocardio.

Accidente cerebrovascular

En un estudio de carcinoma pancreático, seis pacientes en el grupo tratado con erlotinib/gemcitabina manifestaron accidentes cerebrovasculares (índice: 2.3%). Uno de estos fue un evento hemorrágico y fue el único evento fatal. En comparación, en el grupo tratado con placebo/gemcitabina no hubo accidentes cerebrovasculares.

Anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia

En un estudio de carcinoma pancreático, dos pacientes en el grupo tratado con erlotinib/gemcitabina manifestaron anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia (índice: 0.8%). Ambos pacientes recibieron erlotinib y gemcitabina de forma concurrente. En comparación, en el grupo tratado con placebo/gemcitabina no hubo casos de anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia.


Trastornos oculares

Se ha informado perforación o úlcera de la córnea durante el uso de erlotinib. Se han observado otros trastornos oculares que incluyen crecimiento anormal de las pestañas, querato-conjuntivitis seca o queratitis en el tratamiento con erlotinib y que son factores de riesgo conocidos para úlcera y/o perforación de la córnea.

La terapia con erlotinib debe interrumpirse o suspenderse si los pacientes presentan trastornos oculares agudos o empeoramiento de estos tales como dolor ocular.

Pacientes con deterioro hepático

En un estudio farmacocinético en pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh B) relacionado con carga tumoral hepática significativa, 10 de 15 pacientes fallecieron en el tratamiento o dentro de los 30 días de la última dosis de erlotinib. Un paciente falleció de síndrome hepatorenal, 1 paciente


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8638


ASOFARMA S.A.I. y C.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA



177

murió por insuficiencia hepática de rápido progreso y los restantes 8 pacientes fallecieron de enfermedad progresiva. Seis de 10 pacientes que fallecieron tenían bilirrubina basal total > 3 veces el límite normal superior, indicando deterioro hepático severo. El tratamiento con erlotinib debe usarse con cuidado adicional en los pacientes con bilirrubina total > 3 veces el límite normal superior. Los pacientes con deterioro hepático (bilirrubina total > al límite normal superior o Child-Pugh A, B y C) deben ser monitoreados de cerca durante la terapia con erlotinib. Las dosis de erlotinib deben interrumpirse o discontinuarse si los cambios en la función hepática son severos, tales como duplicar la bilirrubina total o triplicar las transaminasas en el marco de valores previos al tratamiento fuera del rango normal.

Razón Internacional Normalizada elevada y potencial sangrado

Se han informado en estudios clínicos elevaciones de la Razón Internacional Normalizada (RIN) e informes poco frecuentes de eventos de sangrado, incluyendo sangrado gastrointestinal y no gastrointestinal, algunos vinculados a la administración concomitante de warfarina. Los pacientes que toman warfarina u otros anticoagulantes derivados de cumarinas deben ser monitoreados de forma regular para detectar cambios en el tiempo de protrombina o en RIN

Uso en embarazo


Erlotinib puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Erlotinib administrado a conejos durante la organogénesis en dosis que resultaron en concentraciones plasmáticas del fármaco de aproximadamente 3 veces la dosis humana recomendada de 150 mg diarios, estuvo vinculado a letalidad embrionofetal y aborto. Al administrar erlotinib a ratas hembra antes del apareamiento y hasta la primera semana de gestación, a dosis de 0,3 o 0,7 veces la dosis clínica de 150 mg, en base a mg/m^2 , hubo un aumento de las reabsorciones tempranas que tuvo como resultado una disminución de la cantidad de fetos vivos.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que usen erlotinib. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten el embarazo mientras toman erlotinib. Se deben usar métodos anticonceptivos adecuados durante la terapia y por al menos 2 semanas después de finalizar la terapia. Si se utiliza erlotinib durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se le debe advertir acerca de los potenciales riesgos para el feto.

PRECAUCIONES

Interacciones medicamentosas

Erlotinib se metaboliza predominantemente mediante CYP3A4, y se espera que los inhibidores de CYP3A4 aumenten la exposición. El co-tratamiento con ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4 aumenta el AUC de erlotinib en 2/3. Cuando se coadministró erlotinib con ciprofloxacina, un inhibidor tanto de CYP3A4 como de CYP1A2, la exposición a erlotinib [AUC] y la concentración máxima [C_{max}] aumentaron en 39% y 17%, respectivamente. Se debe tener cautela al administrar o tomar erlotinib con


ASOFARMA S.A. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8528


ASOFARMA S.A. y C.
M^a del Carmen Mastandrea
APODERADA



ketoconazol y otros inhibidores fuertes de CYP3A4 tales como, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina (TAO), voriconazol y pomelo o jugo de pomelo.

El pretratamiento con rifampicina, un inductor de CYP3A4, por 7 días antes de la administración de erlotinib disminuyó el AUC de erlotinib en aproximadamente 2/3 a 4/5, que es equivalente a una dosis de aproximadamente 30 a 50 mg en pacientes con NSCLC. En otro estudio, el tratamiento con rifampicina por 11 días, y la coadministración de una dosis única de 450 mg de erlotinib en el día 8 tuvo como resultado una media de exposición a erlotinib (AUC) que fue el 57,6% de la observada luego de una dosis única de 150 mg de erlotinib en ausencia de tratamiento con rifampicina. Se recomienda el uso de tratamientos alternativos que carezcan de actividad inductora de CYP3A4. Si no hay disponible un tratamiento alternativo, se debe considerar ajustar la dosis inicial. Si la dosis de erlotinib se aumentara, se necesitará reducir la misma inmediatamente a la dosis inicial indicada tras la discontinuación de rifampicina u otros inductores. Otros inductores de CYP3A4 incluyen a rifabutina, rifapentina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan.

El cigarrillo ha demostrado reducir el AUC de erlotinib. Se debe aconsejar a los pacientes que dejen de fumar; sin embargo, si continúan fumando, se puede considerar un aumento cuidadoso de la dosis de erlotinib, mientras se monitorea la seguridad del paciente. Si la dosis de erlotinib se aumentara, la misma debe reducirse inmediatamente a la dosis inicial indicada tras dejar de fumar.

El pretratamiento y la coadministración de erlotinib disminuyeron el AUC del midazolam, un sustrato de CYP3A4, en un 24%. El mecanismo no está claro.

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

Los medicamentos que alteran el pH del tracto GI superior pueden alterar la solubilidad de erlotinib y reducir su biodisponibilidad. No es probable que el aumento de la dosis de erlotinib, cuando se coadministra con tales agentes, compense la pérdida de exposición. La coadministración de erlotinib con omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones, disminuyó el AUC de erlotinib en un 46%. Como los inhibidores de la bomba de protones afectan el pH del tracto GI superior por un período prolongado, la separación de las dosis puede no eliminar la interacción. Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones con erlotinib si es posible.

La coadministración de erlotinib con 300 mg de ranitidina, un antagonista del receptor de H₂, disminuyó el AUC de erlotinib en un 33%. Al administrar erlotinib con 150 mg de ranitidina dos veces por día (por lo menos 10 horas después de la dosis anterior vespertina de ranitidina y 2 horas antes de la dosis matutina de ranitidina), el AUC de erlotinib disminuyó en un 15%. Si los pacientes necesitan ser tratados con un antagonista del receptor de H₂ tal como ranitidina, debe usarse de manera escalonada. Erlotinib debe tomarse una vez por día, 10 horas después de la dosis del antagonista del receptor de H₂ y por lo menos 2 horas antes de la próxima dosis del antagonista del receptor de H₂. Aunque el efecto de los antiácidos en la farmacocinética de erlotinib no ha sido evaluado, la dosis de antiácidos y la de erlotinib deben estar separadas por varias horas, si fuera necesario un antiácido.


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 8638


ASOFARMA S.A.I. y C.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA



779

Embarazo

Categoría D de la FDA

Erlotinib puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que no queden embarazadas mientras están siendo tratadas con erlotinib.

Erlotinib ha demostrado causar toxicidad materna con letalidad embrio-fetal y aborto en conejos cuando se administró en dosis similares a 3 veces las concentraciones plasmáticas en humanos (AUC a dosis diaria de 150 mg). Cuando erlotinib se administró durante el período de organogénesis a concentraciones plasmáticas del fármaco similares a las alcanzadas con una dosis en humanos, en base al AUC, no hubo un mayor índice de letalidad embrio-fetal o aborto en conejos o en ratas. No obstante, las ratas hembra tratadas con 30 mg/m²/día o 60 mg/m²/día de erlotinib (0,3 o 0,7 veces la dosis humana, en base a mg/m²) antes del apareamiento hasta la primer semana de gestación tuvieron un aumento de las reabsorciones tempranas que resultó en una disminución de la cantidad de fetos vivos.

No se observaron efectos teratogénicos con erlotinib en conejos ni en ratas durante la organogénesis a dosis de hasta 600 mg/m²/día en el conejo (3 veces la concentración plasmática en fármaco observada en humanos a 150 mg/día) y de hasta 60 mg/m²/día en la rata (0,7 veces la dosis humana de 150 mg/día en base a mg/m²).

Lactancia

Se desconoce si erlotinib se excreta en la leche humana. Como muchos fármacos se excretan en la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas serias de erlotinib en los lactantes, se debe tomar una decisión sobre si discontinuar la lactancia o discontinuar el fármaco, teniendo en cuenta la importancia de este para la madre.

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

No se observaron diferencias significativas en eficacia, la seguridad o farmacocinética entre los pacientes más jóvenes y los mayores en estos estudios. Por lo tanto, no se recomiendan ajustes de dosis en los pacientes de edad avanzada.

Sexo


No existen diferencias clínicamente relevantes en la seguridad y eficacia en base al género

Raza

No existen diferencias clínicamente relevantes en la seguridad y eficacia en base a la raza

Pacientes con deterioro hepático

Los pacientes con deterioro hepático (bilirrubina total > límite normal superior o Child-Pugh A, B y C) deben ser monitoreados de cerca durante la terapia con erlotinib. El tratamiento con erlotinib debe usarse con cuidado adicional en pacientes con bilirrubina total > 3 veces el límite normal superior.


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 6538


ASOFARMA S.A.I. y C.
M^a. del Carmen Mastarides
APODERADA



11779

La evidencia *in vitro* e *in vivo* indica que erlotinib se elimina fundamentalmente por el hígado. Sin embargo, la exposición a erlotinib fue similar en pacientes con función hepática moderadamente deteriorada (Child-Pugh B) en comparación con pacientes con función hepática adecuada incluyendo pacientes con cáncer primario del hígado o metástasis hepática.

Pacientes con deterioro renal

Menos del 9% de una dosis única se excreta en la orina. No se han realizado estudios clínicos en pacientes con función renal comprometida.

Intolerancia a la lactosa

Los comprimidos contienen lactosa y no deben ser administrados a pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa.

REACCIONES ADVERSAS

La evaluación de seguridad de erlotinib se basa en más de 1200 pacientes con cáncer que recibieron erlotinib como monoterapia, más de 300 pacientes que recibieron erlotinib 100 o 150 mg más gemcitabina y 1228 pacientes que recibieron erlotinib de forma concurrente con otras quimioterapias.

Ha habido informes de eventos serios, incluyendo casos fatales, en pacientes que recibieron erlotinib para el tratamiento de NSCLC, cáncer pancreático u otros tumores sólidos avanzados.

Estudio de mantenimiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)

Las reacciones adversas, independientemente de la causalidad, que ocurrieron en por lo menos 3% de los pacientes tratados con erlotinib como agente único en dosis de 150 mg y por lo menos un 3% más a menudo que en el grupo con placebo en el estudio de mantenimiento randomizado se resumen por Grado según NCI-CTC (versión 3.0) en la Tabla 1.

Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes que recibieron 150 mg de erlotinib como agente único fueron rash y diarrea. Hubo rash y diarrea grado 3/4 en 6,0% y 1,8%, respectivamente, de los pacientes tratados con erlotinib. El rash y la diarrea resultaron en la discontinuación del estudio en 1,2% y 0,5% de los pacientes tratados con erlotinib, respectivamente. La reducción o interrupción de la dosis por rash y diarrea fue necesaria en 5,1% y 2,8% de los pacientes, respectivamente. En los pacientes tratados con erlotinib que manifestaron rash, el comienzo estuvo dentro de las dos semanas en el 66% y dentro del mes en el 81%.


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538


ASOFARMA S.A.I. y C.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA



Tabla 1: Reacciones adversas que ocurrieron más frecuentemente ($\geq 3\%$) en el Grupo tratado con erlotinib como agente único que en el grupo con placebo y en $\geq 3\%$ de los pacientes del grupo con erlotinib.

Grado de NCI-CTC	ERLOTINIB N = 433			PLACEBO N = 445		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Término preferente de MedDRA	%	%	%	%	%	%
Rash	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	4,6	<1	0	1,1	0	0
Piel seca	4,4	0	0	<1	0	0
Disminución	3,9	<1	0	<1	0	0
Paroniquia	3,9	<1	0	0	0	0

Se observaron anomalías en la prueba de la función hepática (incluyendo alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina elevados) en pacientes que recibieron 150 mg de erlotinib como agente único en el estudio de mantenimiento. Hubo elevaciones de ALT de Grado 2 ($>2,5 - 5,0 \times$ límite normal superior) en 2% y 1%, y de Grado 3 ($>5,0 - 20,0 \times$ límite normal superior) en 1% y 0% de los pacientes tratados con erlotinib y placebo, respectivamente. El grupo de tratamiento con erlotinib presentó elevaciones de bilirrubina de Grado 2 ($>1,5-3,0 \times$ límite normal superior) en el 4% y de Grado 3 ($>3,0-10,0 \times$ límite normal superior) en $<1\%$ en comparación con $<1\%$ tanto para Grado 2 como Grado 3 en el grupo con placebo. Se debe interrumpir o discontinuar la dosis de erlotinib si los cambios en la función hepática son severos.

Otros estudios:

Las reacciones adversas, independientemente de la causalidad, que ocurrieron en por lo menos el 10% de los pacientes tratados con erlotinib como agente único en dosis de 150 mg y por lo menos un 3% más a menudo que en el grupo tratado con placebo en un estudio randomizado de pacientes para el tratamiento del NSCLC, se resumen por Grado de NCI-CTC (versión 2,0) en la Tabla 2.

Las reacciones adversas más frecuentes en esta población de pacientes fueron rash y diarrea. Hubo rash y diarrea grado 3/4 en 9% y 6%, respectivamente, de los pacientes tratados con erlotinib. Tanto el rash como la diarrea resultaron en la discontinuación del estudio en 1% de los pacientes tratados con erlotinib. El 6% y 1% de los pacientes requirió reducción de la dosis por rash y diarrea,

ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538

ASOFARMA S.A.I. y C.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA



respectivamente. La mediana del tiempo hasta el comienzo del rash fue de 8 días, y la mediana del tiempo hasta el comienzo de la diarrea fue de 12 días.

1779

Tabla 2: Reacciones adversas que ocurrieron más frecuentemente ($\geq 3\%$) en el Grupo tratado con 150 mg de erlotinib como agente único que en el grupo con placebo y en $\geq 10\%$ de los pacientes del grupo con erlotinib.

Grado NCI-CTC	ERLOTINIB 150 mg N = 485			Placebo N = 242		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Término preferente de MedDRA	%	%	%	%	%	%
Rash	75	8	<1	17	0	0
Diarrea	54	6	<1	18	<1	0
Anorexia	52	8	1	38	5	<1
Fatiga	52	14	4	45	16	4
Disnea	41	17	11	35	15	11
Tos	33	4	0	29	2	0
Náuseas	33	3	0	24	2	0
Infección	24	4	0	15	2	0
Vómitos	23	2	<1	19	2	0
Estomatitis	17	<1	0	3	0	0
Prurito	13	<1	0	5	0	0
Piel seca	12	0	0	4	0	0
Conjuntivitis	12	<1	0	2	<1	0
Queratoconjuntivitis seca	12	0	0	3	0	0
Dolor abdominal	11	2	<1	7	1	<1

Se observaron anomalías en la prueba de la función hepática (incluyendo alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina elevados) en pacientes que recibieron 150 mg de erlotinib como agente único. Estas elevaciones fueron en la mayor parte pasajeras o estuvieron vinculadas a metástasis hepática. Hubo elevaciones de ALT de Grado 2 ($>2,5 - 5,0$ x límite normal superior) en 4% y <1% de los pacientes tratados con erlotinib y placebo, respectivamente. No se observaron elevaciones de Grado 3 ($>5,0 - 20,0$ x límite normal superior) en pacientes tratados con erlotinib. Se debe interrumpir o discontinuar la dosis de erlotinib si los cambios en la función hepática son severos.

Cáncer pancreático

Las reacciones adversas, independientemente de la causalidad, que tuvieron lugar en por lo menos el 10% de pacientes tratados con 100 mg de erlotinib más gemcitabina en un estudio randomizado de pacientes con cáncer pancreático se resumen por Grado de NCI-CTC (versión 2.0) en la Tabla 3.

Las reacciones adversas más frecuentes reportadas en pacientes con cáncer pancreático que recibieron 100 mg de erlotinib más gemcitabina fueron fatiga, rash, náuseas, anorexia y diarrea. En el grupo tratado con erlotinib más gemcitabina se informó rash y diarrea de Grado 3/4 cada uno en el 5% de los

ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538

ASOFARMA S.A.I. y C.
M.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA



pacientes tratados con erlotinib más gemcitabina. La mediana del tiempo hasta el comienzo del rash y de la diarrea fue de 10 y 15 días, respectivamente. El rash y la diarrea resultaron cada uno en reducciones de la dosis en el 2% de los pacientes, y tuvieron como resultado la discontinuación del estudio en hasta el 1% de los pacientes que recibieron erlotinib más gemcitabina. El grupo tratado con 150 mg estuvo vinculado a una tasa más alta de determinadas reacciones adversas específicas de la clase, incluyendo rash y requirió reducciones o interrupciones más frecuentes de la dosis.

Tabla 3: Reacciones adversas que tuvieron lugar en $\geq 10\%$ de los pacientes con cáncer pancreático tratados con erlotinib 100 mg

Grado NCI-CTC	ERLOTINIB + Gemcitabina 1000 mg/m ² IV N=259			Placebo + Gemcitabina 1000 mg/m ² IV N=256		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Término preferente de MedDRA	%	%	%	%	%	%
Fatiga	73	14	2	70	13	2
Sarpullido	69	5	0	30	1	0
Náuseas	60	7	0	58	7	0
Anorexia	52	6	<1	52	5	<1
Diarrea	48	5	<1	36	2	0
Dolor abdominal	46	9	<1	45	12	<1
Vómitos	42	7	<1	41	4	<1
Disminución de peso	39	2	0	29	<1	0
Infección*	39	13	3	30	9	2
Edema	37	3	<1	36	2	<1
Pirexia	36	3	0	30	4	0
Constipación	31	3	1	34	5	1
Dolor óseo	25	4	<1	23	2	0
Disnea	24	5	<1	23	5	0
Estomatitis	22	<1	0	12	0	0
Mialgia	21	1	0	20	<1	0
Depresión	19	2	0	14	<1	0
Dispepsia	17	<1	0	13	<1	0
Tos	16	0	0	11	0	0
Mareos	15	<1	0	13	0	<1
Dolor de cabeza	15	<1	0	10	0	0
Insomnio	15	<1	0	16	<1	0
Alopecia	14	0	0	11	0	0
Ansiedad	13	1	0	11	<1	0
Neuropatía	13	1	<1	10	<1	0
Flatulencia	13	0	0	9	<1	0
Escalofríos	12	0	0	9	0	0

ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8638

ASOFARMA S.A.I. y C.
Nº. del Carmen Mastandrea
APODERADA



01773

*Incluye todos los términos preferentes de MedDRA en la Clasificación por sistemas y órganos de Infecciones e infestaciones

En el estudio de carcinoma pancreático, 10 pacientes en el grupo tratado con erlotinib/gemcitabina manifestaron trombosis venosa profunda (índice: 3.9%). En comparación, 3 pacientes en el grupo tratado con placebo/gemcitabina manifestaron trombosis venosa profunda (índice 1,2%). El índice global de eventos trombóticos de Grado 3 o 4, incluyendo trombosis venosa profunda, fue similar en las dos ramas de tratamiento: 11% para erlotinib más gemcitabina y 9% para placebo más gemcitabina.

No se detectaron diferencias en las toxicidades hematológicas de Grado 3 o Grado 4 entre el grupo tratado con erlotinib más gemcitabina en comparación con el grupo tratado con placebo más gemcitabina.

Las reacciones adversas severas (\geq grado 3 NCI-CTC) en el grupo tratado con erlotinib más gemcitabina con índices $< 5\%$ incluyeron: síncope, arritmias, íleo, pancreatitis, anemia hemolítica incluyendo anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia, infarto de miocardio/isquemia, accidentes cerebrovasculares incluyendo hemorragia cerebral, e insuficiencia renal.

Se han observado anomalías en la prueba de la función hepática (incluyendo alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina elevados) luego de la administración de erlotinib más gemcitabina en pacientes con cáncer pancreático. La Tabla 4 muestra el grado más severo según NCI-CTC de anomalías en la función hepática que se manifestaron. Se debe interrumpir o discontinuar el tratamiento con erlotinib si los cambios en la función hepática son severos.

Tabla 4. Anormalidades en la prueba de función hepática (grado según NCI-CTC más severo) en pacientes con cáncer pancreático

Grado NCI-CTC	ERLOTINIB + Gemcitabina 1000 mg/m ² IV N = 259			Placebo + Gemcitabina 1000 mg/m ² IV N = 256		
	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Bilirrubina	17 %	10%	<1%	11%	10%	3%
ALT	31%	13%	<1%	22%	9%	0%
AST	24%	10%	<1%	19%	9%	0%

Indicaciones para NSCLC y pancreáticas: reacciones adversas de poca frecuencia


Trastornos gastrointestinales

Se han informado perforaciones gastrointestinales.

Durante los estudios de cáncer pancreático en combinación y de NSCLC, se han informado casos poco frecuentes de sangrado gastrointestinal, algunos vinculados a la administración concomitante de warfarina o AINE. Estas reacciones adversas se informaron como sangrado de úlcera péptica (gastritis, úlceras gastroduodenales), hematemesis, hematoquecia, melena y hemorragia secundaria a posible colitis.

Trastornos renales

Se han informado casos de falla renal aguda o insuficiencia renal, incluyendo fatalidades, con o sin hipocalemia.


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538


ASOFARMA S.A.I. y C.
Mª del Carmen Mastropira
APODERADA



1779

Trastornos hepáticos

Se ha informado insuficiencia hepática en pacientes tratados con erlotinib como agente único o combinado con quimioterapia.

Trastornos oculares

Se han informado úlceras o perforaciones de la córnea en pacientes que recibieron tratamiento con erlotinib. Se ha informado crecimiento anormal de las pestañas incluyendo pestañas encarnadas, crecimiento excesivo y engrosamiento de las pestañas que son factores de riesgo de úlcera/perforación de la córnea.

Se ha informado conjuntivitis y queratitis de Grado 3 según NCI-CTC de forma poco frecuente en pacientes que recibieron terapia con erlotinib en los estudios clínicos de cáncer pancreático y NSCLC.

Trastornos de la piel, el cabello y las uñas

Se han informado patologías cutáneas ampollosas y exfoliativas incluyendo casos que indican síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica.

En pacientes que manifiestan rash cutáneo, la aparición es típicamente eritematosa y máculopapular y puede parecerse al acné con pústulas foliculares, pero es histopatológicamente diferente. Esta reacción cutánea ocurre comúnmente en la cara, en el tórax superior y en la espalda, pero puede ser más generalizado o severo con descamación (Grado 3 o 4 según NCI-CTC). Las reacciones cutáneas pueden empeorar o aparecer en áreas expuestas al sol. Por lo tanto, se recomienda el uso de protector solar o evitar la exposición al sol. Los síntomas relacionados pueden incluir prurito, sensibilidad o ardor. Además, puede haber hiperpigmentación o piel seca con o sin fisuras en la piel digital.

Se han informado trastornos del cabello y de las uñas, incluyendo alopecia, hirsutismo, cambios en las pestañas/cejas (ver arriba), paroniquia y uñas quebradizas y flexibles.

Otros trastornos

También se informó epistaxis tanto en los estudios clínicos de cáncer pancreático como de NSCLC.

En general, no se pudieron percibir diferencias notables en la seguridad de la monoterapia con erlotinib o en combinación con gemcitabina entre mujeres y hombres y entre pacientes menores y mayores de 65 años de edad. La seguridad de erlotinib parece similar en los pacientes caucásicos y en los asiáticos.

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso de erlotinib posterior a la aprobación. Como estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Cambios en el cabello y en las uñas, en mayor parte no serios, por ejemplo hirsutismo, cambios en las pestañas y cejas, paroniquia y uñas quebradizas y

[Firma]
ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 8538

[Firma]
ASOFARMA S.A.I. y C.
M^o. del Comen. N^o 222
APODERADA



1779

flexibles. Se han informado patologías cutáneas ampollas y exfoliativas incluyendo casos que indican síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos gastrointestinales
Perforaciones gastrointestinales.

Trastornos hepáticos

Se ha informado insuficiencia hepática en pacientes tratados con erlotinib como agente único o combinado con quimioterapia.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han tolerado dosis orales únicas de erlotinib hasta 1000 mg en sujetos sanos y dosis semanales hasta 1600 mg en pacientes con cáncer. Las dosis dos veces/día repetidas de 200 mg de erlotinib como agente único en sujetos sanos fueron mal toleradas después de solo unos pocos días de administrada. En base a los datos de estos estudios, puede haber un índice inaceptable de reacciones adversas severas, tales como diarrea, rash y elevación de transaminasas hepáticas, por encima de la dosis recomendada. En caso de presunta sobredosis, se debe suspender erlotinib e iniciar tratamiento sintomático.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELEFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELEFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CONSERVACIÓN:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de 25 mg, 100 mg y 150 mg respectivamente.

Fecha de última revisión: / /

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Handwritten signature
ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538

Handwritten signature
ASOFARMA S.A.I. y C.
M^{ra}. del Carmen Mastanera
APODERADA



1779

CERTIFICADO NR.

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Agustín Alvarez 4185 Villa Martelli, Pdo. de Vicente López,
Pcia. de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. María Cristina Nechuta, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain,
Pocito, Prov. de San Juan (MONTE VERDE S.A.).


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
NAT. PROF. 8538


ASOFARMA S.A.I. y C.
MP. del Carmen Mastandrea
APODERADA



PROYECTO DE PROSPECTO

TEROVAN ERLOTINIB

Comprimidos recubiertos 25 mg, 100 mg y 150 mg

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de TEROVAN 25 mg contiene:

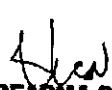
ERLOTINIB	25,0000 mg
(COMO ERLOTINIB CLORHIDRATO	27,3167 mg)
LACTOSA	11,1250 mg
CROSCARMELOSA SÓDICA	4,0000 mg
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	2,8875 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA	29,6833 mg
DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL	0,7500 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	1,0000 mg
TALCO	0,3000 mg
POLIETILENGLICOL	0,6000 mg
DIÓXIDO DE TITANIO	0,3375 mg

Cada comprimido recubierto de TEROVAN 100 mg contiene:

ERLOTINIB	100,0000 mg
(COMO ERLOTINIB CLORHIDRATO	109,2668 mg)
LACTOSA	44,5000 mg
CROSCARMELOSA SÓDICA	16,0000 mg
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	11,5500 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA	118,7332 mg
DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL	3,0000 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	4,0000 mg
TALCO	1,2000 mg
POLIETILENGLICOL	2,4000 mg
DIÓXIDO DE TITANIO	1,3500 mg

Cada comprimido recubierto de TEROVAN 150 mg contiene:

ERLOTINIB	150,0000 mg
(COMO ERLOTINIB CLORHIDRATO	163,9002 mg)
LACTOSA	66,7500 mg
CROSCARMELOSA SÓDICA	24,0000 mg
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	17,3250 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA	178,0998 mg
DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL	4,5000 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	6,0000 mg
TALCO	1,8000 mg
POLIETILENGLICOL	3,6000 mg
DIÓXIDO DE TITANIO	2,0250 mg


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538


ASOFARMA S.A.I. y C.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA



ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico. Inhibidor de la proteína kinasa

Clasificación ATC: L01XE03

INDICACIONES

- Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)

La monoterapia con erlotinib está indicada para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o localmente avanzado, cuya enfermedad no ha progresado después de cuatro ciclos de quimioterapia de primera línea en base a platino.

La monoterapia con erlotinib está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o localmente avanzado luego del fracaso de por lo menos un régimen anterior de quimioterapia.

Los resultados realizados en pacientes de primera línea con NSCLC metastásico o localmente avanzado no mostraron un beneficio clínico con la administración concurrente de erlotinib con quimioterapia en base a platino (carboplatino y paclitaxel o gemcitabina y cisplatino) y su uso no es recomendado en ese marco.

- Cáncer pancreático

Erlotinib en combinación con gemcitabina está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pancreático metastásico, no extirpable o localmente avanzado.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica

El mecanismo de acción clínica antitumoral de erlotinib no está completamente caracterizado. Erlotinib inhibe la fosforilación intracelular de tirosina cinasa vinculada con el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). La especificidad de inhibición con respecto a otros receptores de tirosina cinasa no ha sido completamente caracterizada. El EGFR se expresa sobre la superficie celular de células normales y células cancerígenas.

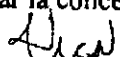
Farmacocinética

Absorción y distribución:

Erlotinib se absorbe en aproximadamente un 60% después de la administración oral y su biodisponibilidad aumenta considerablemente con la comida a casi el 100%. Los niveles plasmáticos pico ocurren 4 horas después de la dosis. La solubilidad de erlotinib es dependiente del pH. La solubilidad de erlotinib disminuye a medida que el pH aumenta. Luego de la absorción, erlotinib se une en aproximadamente el 93% a las proteínas albúmina y glicoproteína ácida alfa-1 (AAG) plasmáticas. Erlotinib tiene un volumen aparente de distribución de 232 litros.

Metabolismo y excreción:

La mediana de vida media es de 36,2 horas. Por lo tanto, el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática en estado estacionario sería de 7-8 días.


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 6539


ASOFARMA S.A.I. y C.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA



La coadministración de gemcitabina no tiene efecto en el clearance plasmático de erlotinib.

Las valoraciones in vitro del metabolismo del citocromo P450 mostraron que erlotinib se metaboliza fundamentalmente por CYP3A4 y en menor medida por CYP1A2, y la isoforma extrahepática CYP1A1. Luego de una dosis oral de 100 mg, se recuperó el 91% de la dosis: 83% en las heces (1% de la dosis como precursor intacto) y 8% en orina (0,3% de la dosis como precursor intacto).

El cigarrillo reduce la exposición a erlotinib.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN- MODO DE ADMINISTRACIÓN

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)

La dosis diaria recomendada de erlotinib para el tratamiento del NSCLC es de 150 mg tomados con el estómago vacío por lo menos una hora antes o dos horas después de la ingesta de comida. El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que haya toxicidad inaceptable. No hay evidencia de que el tratamiento después de la progresión sea beneficioso.

Cáncer pancreático

La dosis diaria recomendada de erlotinib para cáncer pancreático es de 100 mg tomados con el estómago vacío por lo menos una hora antes o dos horas después de la ingesta de comida, en combinación con gemcitabina. El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que haya toxicidad inaceptable.

Modificaciones de dosis

En pacientes que manifiestan un comienzo agudo de síntomas pulmonares nuevos o progresivos, tales como disnea, tos o fiebre, el tratamiento con erlotinib debe interrumpirse en espera de una evaluación diagnóstica. Si se diagnostica enfermedad pulmonar intersticial (ILD), se debe discontinuar el tratamiento con erlotinib y empezar un tratamiento adecuado según sea necesario.

Discontinuar el tratamiento con erlotinib en caso de insuficiencia hepática o perforación gastrointestinal.

Interrumpir o discontinuar el tratamiento con erlotinib en pacientes con deshidratación que están en riesgo de insuficiencia renal, en pacientes con patologías cutáneas ampollosas o exfoliativas severas, o en pacientes con empeoramiento de trastornos oculares o trastornos oculares agudos.

La diarrea puede manejarse generalmente con loperamida. Los pacientes con diarrea severa que no responden a loperamida o que se deshidratan pueden requerir reducción de la dosis o interrupción temporaria de la terapia. Los pacientes con reacciones cutáneas severas también pueden requerir reducción de dosis o interrupción temporaria de la terapia.

Cuando es necesaria la reducción, la dosis de erlotinib debe reducirse en decrementos de 50 mg.

En pacientes que están tomando erlotinib combinado con un inhibidor potente

Handwritten signature
ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538

Handwritten signature
ASOFARMA S.A.I. y C.
Nº. del Cúmullo Mastandrea
APODERADA



17/7 9

de CYP3A4 tales como: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina (TAO), voriconazol, pomelo o jugo de pomelo, se debe considerar una reducción de dosis en caso de reacciones adversas severas.

De forma similar, en pacientes que están tomando erlotinib combinado con un inhibidor tanto de CYP3A4 como de CYP1A2 como ciprofloxacina, se debe considerar una reducción de la dosis de erlotinib en caso de reacciones adversas severas.

El tratamiento previo con el inductor de CYP3A4 como rifampicina disminuye el AUC de erlotinib en aproximadamente 2/3 a 4/5. Por este motivo, se recomienda el uso de tratamientos alternativos que carezcan de actividad inductora de CYP3A4. Si no hay disponible un tratamiento alternativo, se debe considerar un aumento de la dosis de erlotinib, según sea tolerada, en intervalos de dos semanas mientras se monitorea la seguridad del paciente. La dosis máxima de erlotinib estudiada en combinación con rifampicina es de 450 mg. Si la dosis de erlotinib se debiera aumentar, deberá ser reducida de inmediato a la dosis inicial indicada tras la discontinuación de rifampicina u otros inductores. Otros inductores de CYP3A4 incluyen: rifabutin, rifapentina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan, entre otros. Estos también deben evitarse en lo posible.

El cigarrillo ha demostrado reducir la exposición a erlotinib. Se debe aconsejar a los pacientes que dejen de fumar. Si un paciente continúa fumando, puede considerarse un aumento cuidadoso de la dosis de erlotinib, que no supere los 300 mg, mientras se monitorea la seguridad del paciente. Sin embargo, no se ha establecido la eficacia y la seguridad a largo plazo (> 14 días) de una dosis superior a las dosis iniciales recomendadas en pacientes que continúan fumando cigarrillos. Si la dosis de erlotinib se aumentara, debe reducirse inmediatamente a la dosis inicial indicada tras dejar de fumar.

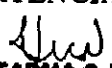
Erlotinib se elimina por metabolismo hepático y excreción biliar. Aunque la exposición a erlotinib es similar en pacientes con función hepática moderadamente deteriorada (Child-Pugh B), los pacientes con deterioro hepático (bilirrubina total aumentada o Child-Pugh A, B y C) deben ser monitoreados de cerca durante la terapia con erlotinib.

El tratamiento con erlotinib debe usarse con cuidado en los pacientes con bilirrubina total >3 veces el límite normal. La administración de erlotinib debe interrumpirse o discontinuarse si los cambios en la función hepática son severos, tales como duplicar la bilirrubina total o triplicar las transaminasas en el marco de valores previos al tratamiento fuera del rango normal. En caso de empeoramiento de las pruebas de función hepática, antes de que se vuelvan severas, se debe considerar la interrupción o reducción de la dosis, con monitoreo frecuente de la función hepática. Las dosis de erlotinib se deben interrumpir o discontinuar si la bilirrubina total es >3 veces el límite normal o las transaminasas son >5 veces el límite normal en el marco de valores normales previos al tratamiento.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a erlotinib o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 9538


ASOFARMA S.A.I. y C.
M^a. del Comen. M^astrando
APODERADA



1779

Toxicidad pulmonar

Ha habido informes de eventos tipo enfermedad pulmonar intersticial (ILD), incluyendo casos fatales, en pacientes que reciben erlotinib para el tratamiento de NSCLC, cáncer pancreático u otros tumores sólidos avanzados.

El índice global de eventos tipo ILD en aproximadamente 32.000 pacientes tratados con erlotinib de todos los estudios (incluyendo estudios no controlados y estudios con quimioterapia concurrente) fue de aproximadamente el 1,1%.

Los diagnósticos informados en pacientes con presuntos eventos tipo ILD incluyeron neumonitis, neumonitis por radiación, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial, enfermedad pulmonar intersticial, bronquiolitis obliterante, fibrosis pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda e infiltración pulmonar. Los síntomas reportados comenzaron desde 5 días hasta más de 9 meses (mediana 39 días) luego de iniciar la terapia con erlotinib. En los estudios de cáncer de pulmón, la mayoría de los casos estuvieron relacionados con factores de confusión o que contribuyeron tales como: quimioterapia concomitante/anterior, radioterapia anterior, enfermedad pulmonar parenquimatosa preexistente, enfermedad pulmonar metastásica o infecciones pulmonares.

En caso de un comienzo agudo de síntomas pulmonares sin explicación, nuevos o progresivos, tales como disnea, tos y fiebre, la terapia con erlotinib debe interrumpirse en espera de una evaluación diagnóstica. Si se diagnostica ILD, se debe discontinuar el tratamiento con erlotinib y comenzar el tratamiento adecuado según sea necesario.

Insuficiencia renal

Se han informado casos de síndrome hepato-renal, falla renal aguda (incluyendo casos fatales) e insuficiencia renal. Algunos fueron secundarios a un deterioro hepático basal mientras que otros estuvieron relacionados con deshidratación severa por diarrea, vómitos o anorexia o uso concurrente de quimioterapia. En caso de deshidratación, particularmente en pacientes con factores de riesgo que contribuyen para falla renal (por ej. enfermedad renal preexistente, patologías médicas o medicamentos que pueden conducir a enfermedad renal, u otras patologías que predisponen incluyendo edad avanzada), se debe interrumpir la terapia con erlotinib y se deben tomar medidas adecuadas para rehidratar al paciente de forma intensiva.

Se recomienda el monitoreo periódico de la función renal y electrolitos séricos en pacientes en riesgo de deshidratación.

Hepatotoxicidad

Se han informado casos de insuficiencia hepática y síndrome hepatorenal (incluyendo casos fatales) durante el uso de erlotinib, particularmente en pacientes con deterioro hepático basal. Por lo tanto, se recomienda realizar pruebas periódicas de la función hepática (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina). En caso de empeoramiento de las pruebas de función hepática, se debe considerar la interrupción o reducción de la dosis con monitoreo frecuente de la función hepática. La administración de erlotinib se debe interrumpir o discontinuar si la bilirrubina total es >3 veces el límite superior normal o las transaminasas son >5 veces el límite superior normal, en el marco de valores normales previos al tratamiento.

Perforación gastrointestinal

[Firma]
ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 9528

[Firma]
ASOFARMA S.A.I. y C.
M^{ra}. del Carmen Masluchenko
APODERADA



1779

Se han informado casos de perforación gastrointestinal (incluyendo casos fatales) en pacientes que reciben erlotinib. Los pacientes que toman de forma concomitante agentes antiangiogénicos, corticosteroides, AINE o quimioterapia en base a taxanos, o que tienen antecedentes de úlcera péptica o enfermedad diverticular presentan un mayor riesgo.

Se debe discontinuar el tratamiento con erlotinib de forma permanente en pacientes que manifiestan perforación gastrointestinal.

Trastornos cutáneos ampollosos y exfoliativos

Se han informado casos de patologías cutáneas ampollosas y exfoliativas incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, que en algunas ocasiones fueron fatales.

Se debe interrumpir o discontinuar el tratamiento con erlotinib si el paciente manifiesta afecciones ampollosas o exfoliativas severas.

Infarto de miocardio/isquemia

En un estudio de carcinoma pancreático, seis pacientes (índice de 2,3%) en el grupo tratado con erlotinib/gemcitabina manifestaron infarto de miocardio/isquemia. Uno de estos pacientes murió debido a infarto de miocardio. En comparación, 3 pacientes en el grupo tratado con placebo/gemcitabina manifestaron infarto de miocardio (índice 1,2%) y uno falleció por infarto de miocardio.

Accidente cerebrovascular

En un estudio de carcinoma pancreático, seis pacientes en el grupo tratado con erlotinib/gemcitabina manifestaron accidentes cerebrovasculares (índice: 2,3%). Uno de estos fue un evento hemorrágico y fue el único evento fatal. En comparación, en el grupo tratado con placebo/gemcitabina no hubo accidentes cerebrovasculares.

Anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia

En un estudio de carcinoma pancreático, dos pacientes en el grupo tratado con erlotinib/gemcitabina manifestaron anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia (índice: 0,8%). Ambos pacientes recibieron erlotinib y gemcitabina de forma concurrente. En comparación, en el grupo tratado con placebo/gemcitabina no hubo casos de anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia.

Trastornos oculares

Se ha informado perforación o úlcera de la córnea durante el uso de erlotinib. Se han observado otros trastornos oculares que incluyen crecimiento anormal de las pestañas, querato-conjuntivitis seca o queratitis en el tratamiento con erlotinib y que son factores de riesgo conocidos para úlcera y/o perforación de la córnea.

La terapia con erlotinib debe interrumpirse o suspenderse si los pacientes presentan trastornos oculares agudos o empeoramiento de estos tales como dolor ocular.

Pacientes con deterioro hepático

En un estudio farmacocinético en pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh B) relacionado con carga tumoral hepática significativa, 10 de 15 pacientes fallecieron en el tratamiento o dentro de los 30 días de la última dosis de erlotinib. Un paciente falleció de síndrome hepatorenal, 1 paciente



murió por insuficiencia hepática de rápido progreso y los restantes 8 pacientes fallecieron de enfermedad progresiva. Seis de 10 pacientes que fallecieron tenían bilirrubina basal total > 3 veces el límite normal superior, indicando deterioro hepático severo. El tratamiento con erlotinib debe usarse con cuidado adicional en los pacientes con bilirrubina total > 3 veces el límite normal superior. Los pacientes con deterioro hepático (bilirrubina total > al límite normal superior o Child-Pugh A, B y C) deben ser monitoreados de cerca durante la terapia con erlotinib. Las dosis de erlotinib deben interrumpirse o discontinuarse si los cambios en la función hepática son severos, tales como duplicar la bilirrubina total o triplicar las transaminasas en el marco de valores previos al tratamiento fuera del rango normal.

Razón Internacional Normalizada elevada y potencial sangrado

Se han informado en estudios clínicos elevaciones de la Razón Internacional Normalizada (RIN) e informes poco frecuentes de eventos de sangrado, incluyendo sangrado gastrointestinal y no gastrointestinal, algunos vinculados a la administración concomitante de warfarina. Los pacientes que toman warfarina u otros anticoagulantes derivados de cumarinas deben ser monitoreados de forma regular para detectar cambios en el tiempo de protrombina o en RIN

Uso en embarazo


Erlotinib puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Erlotinib administrado a conejos durante la organogénesis en dosis que resultaron en concentraciones plasmáticas del fármaco de aproximadamente 3 veces la dosis humana recomendada de 150 mg diarios, estuvo vinculado a letalidad embrionofetal y aborto. Al administrar erlotinib a ratas hembra antes del apareamiento y hasta la primera semana de gestación, a dosis de 0,3 o 0,7 veces la dosis clínica de 150 mg, en base a mg/m^2 , hubo un aumento de las reabsorciones tempranas que tuvo como resultado una disminución de la cantidad de fetos vivos.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que usen erlotinib. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten el embarazo mientras toman erlotinib. Se deben usar métodos anticonceptivos adecuados durante la terapia y por al menos 2 semanas después de finalizar la terapia. Si se utiliza erlotinib durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se le debe advertir acerca de los potenciales riesgos para el feto.

PRECAUCIONES

Interacciones medicamentosas

Erlotinib se metaboliza predominantemente mediante CYP3A4, y se espera que los inhibidores de CYP3A4 aumenten la exposición. El co-tratamiento con ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4 aumenta el AUC de erlotinib en 2/3. Cuando se coadministró erlotinib con ciprofloxacina, un inhibidor tanto de CYP3A4 como de CYP1A2, la exposición a erlotinib [AUC] y la concentración máxima [C_{max}] aumentaron en 39% y 17%, respectivamente. Se debe tener cautela al administrar o tomar erlotinib con


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 8638


ASOFARMA S.A.I. y C.
M^{te} del Comen. Mustanarea
APODERADA



10/10/17

ketoconazol y otros inhibidores fuertes de CYP3A4 tales como, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina (TAO), voriconazol y pomelo o jugo de pomelo.

El pretratamiento con rifampicina, un inductor de CYP3A4, por 7 días antes de la administración de erlotinib disminuyó el AUC de erlotinib en aproximadamente 2/3 a 4/5, que es equivalente a una dosis de aproximadamente 30 a 50 mg en pacientes con NSCLC. En otro estudio, el tratamiento con rifampicina por 11 días, y la coadministración de una dosis única de 450 mg de erlotinib en el día 8 tuvo como resultado una media de exposición a erlotinib (AUC) que fue el 57,6% de la observada luego de una dosis única de 150 mg de erlotinib en ausencia de tratamiento con rifampicina. Se recomienda el uso de tratamientos alternativos que carezcan de actividad inductora de CYP3A4. Si no hay disponible un tratamiento alternativo, se debe considerar ajustar la dosis inicial. Si la dosis de erlotinib se aumentara, se necesitará reducir la misma inmediatamente a la dosis inicial indicada tras la discontinuación de rifampicina u otros inductores. Otros inductores de CYP3A4 incluyen a rifabutina, rifapentina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan.

El cigarrillo ha demostrado reducir el AUC de erlotinib. Se debe aconsejar a los pacientes que dejen de fumar; sin embargo, si continúan fumando, se puede considerar un aumento cuidadoso de la dosis de erlotinib, mientras se monitorea la seguridad del paciente. Si la dosis de erlotinib se aumentara, la misma debe reducirse inmediatamente a la dosis inicial indicada tras dejar de fumar.

El pretratamiento y la coadministración de erlotinib disminuyeron el AUC del midazolam, un sustrato de CYP3A4, en un 24%. El mecanismo no está claro.

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

Los medicamentos que alteran el pH del tracto GI superior pueden alterar la solubilidad de erlotinib y reducir su biodisponibilidad. No es probable que el aumento de la dosis de erlotinib, cuando se coadministra con tales agentes, compense la pérdida de exposición. La coadministración de erlotinib con omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones, disminuyó el AUC de erlotinib en un 46%. Como los inhibidores de la bomba de protones afectan el pH del tracto GI superior por un período prolongado, la separación de las dosis puede no eliminar la interacción. Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones con erlotinib si es posible.

La coadministración de erlotinib con 300 mg de ranitidina, un antagonista del receptor de H₂, disminuyó el AUC de erlotinib en un 33%. Al administrar erlotinib con 150 mg de ranitidina dos veces por día (por lo menos 10 horas después de la dosis anterior vespertina de ranitidina y 2 horas antes de la dosis matutina de ranitidina), el AUC de erlotinib disminuyó en un 15%. Si los pacientes necesitan ser tratados con un antagonista del receptor de H₂ tal como ranitidina, debe usarse de manera escalonada. Erlotinib debe tomarse una vez por día, 10 horas después de la dosis del antagonista del receptor de H₂ y por lo menos 2 horas antes de la próxima dosis del antagonista del receptor de H₂. Aunque el efecto de los antiácidos en la farmacocinética de erlotinib no ha sido evaluado, la dosis de antiácidos y la de erlotinib deben estar separadas por varias horas, si fuera necesario un antiácido.


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538


ASOFARMA S.A.I. y C.
M^a del Carmen Mastandrea
APODERADA



1779

Embarazo

Categoría D de la FDA

Erlotinib puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que no queden embarazadas mientras están siendo tratadas con erlotinib.

Erlotinib ha demostrado causar toxicidad materna con letalidad embrio-fetal y aborto en conejos cuando se administró en dosis similares a 3 veces las concentraciones plasmáticas en humanos (AUC a dosis diaria de 150 mg). Cuando erlotinib se administró durante el período de organogénesis a concentraciones plasmáticas del fármaco similares a las alcanzadas con una dosis en humanos, en base al AUC, no hubo un mayor índice de letalidad embrio-fetal o aborto en conejos o en ratas. No obstante, las ratas hembra tratadas con 30 mg/m²/día o 60 mg/m²/día de erlotinib (0,3 o 0,7 veces la dosis humana, en base a mg/m²) antes del apareamiento hasta la primer semana de gestación tuvieron un aumento de las reabsorciones tempranas que resultó en una disminución de la cantidad de fetos vivos.

No se observaron efectos teratogénicos con erlotinib en conejos ni en ratas durante la organogénesis a dosis de hasta 600 mg/m²/día en el conejo (3 veces la concentración plasmática en fármaco observada en humanos a 150 mg/día) y de hasta 60 mg/m²/día en la rata (0,7 veces la dosis humana de 150 mg/día en base a mg/m²).

Lactancia

Se desconoce si erlotinib se excreta en la leche humana. Como muchos fármacos se excretan en la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas serias de erlotinib en los lactantes, se debe tomar una decisión sobre si discontinuar la lactancia o discontinuar el fármaco, teniendo en cuenta la importancia de este para la madre.

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

No se observaron diferencias significativas en eficacia, la seguridad o farmacocinética entre los pacientes más jóvenes y los mayores en estos estudios. Por lo tanto, no se recomiendan ajustes de dosis en los pacientes de edad avanzada.

Sexo

No existen diferencias clínicamente relevantes en la seguridad y eficacia en base al género

Raza

No existen diferencias clínicamente relevantes en la seguridad y eficacia en base a la raza

Pacientes con deterioro hepático

Los pacientes con deterioro hepático (bilirrubina total > límite normal superior o Child-Pugh A, B y C) deben ser monitoreados de cerca durante la terapia con erlotinib. El tratamiento con erlotinib debe usarse con cuidado adicional en pacientes con bilirrubina total > 3 veces el límite normal superior.

Hea
ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 6638

M
ASOFARMA S.A.I. y C.
10° del Carmen Mastandrea
APODERADA



1779

La evidencia *in vitro* e *in vivo* indica que erlotinib se elimina fundamentalmente por el hígado. Sin embargo, la exposición a erlotinib fue similar en pacientes con función hepática moderadamente deteriorada (Child-Pugh B) en comparación con pacientes con función hepática adecuada incluyendo pacientes con cáncer primario del hígado o metástasis hepática.

Pacientes con deterioro renal

Menos del 9% de una dosis única se excreta en la orina. No se han realizado estudios clínicos en pacientes con función renal comprometida.

Intolerancia a la lactosa

Los comprimidos contienen lactosa y no deben ser administrados a pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa.

REACCIONES ADVERSAS

La evaluación de seguridad de erlotinib se basa en más de 1200 pacientes con cáncer que recibieron erlotinib como monoterapia, más de 300 pacientes que recibieron erlotinib 100 o 150 mg más gemcitabina y 1228 pacientes que recibieron erlotinib de forma concurrente con otras quimioterapias.

Ha habido informes de eventos serios, incluyendo casos fatales, en pacientes que recibieron erlotinib para el tratamiento de NSCLC, cáncer pancreático u otros tumores sólidos avanzados.

Estudio de mantenimiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)

Las reacciones adversas, independientemente de la causalidad, que ocurrieron en por lo menos 3% de los pacientes tratados con erlotinib como agente único en dosis de 150 mg y por lo menos un 3% más a menudo que en el grupo con placebo en el estudio de mantenimiento randomizado se resumen por Grado según NCI-CTC (versión 3.0) en la Tabla 1.

Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes que recibieron 150 mg de erlotinib como agente único fueron rash y diarrea. Hubo rash y diarrea grado 3/4 en 6,0% y 1,8%, respectivamente, de los pacientes tratados con erlotinib. El rash y la diarrea resultaron en la discontinuación del estudio en 1,2% y 0,5% de los pacientes tratados con erlotinib, respectivamente. La reducción o interrupción de la dosis por rash y diarrea fue necesaria en 5,1% y 2,8% de los pacientes, respectivamente. En los pacientes tratados con erlotinib que manifestaron rash, el comienzo estuvo dentro de las dos semanas en el 66% y dentro del mes en el 81%.


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538


ASOFARMA S.A.I. y C.
MP. del Carmen Mastandrea
APODERADA



Tabla 1: Reacciones adversas que ocurrieron más frecuentemente ($\geq 3\%$) en el Grupo tratado con erlotinib como agente único que en el grupo con placebo y en $\geq 3\%$ de los pacientes del grupo con erlotinib.

Grado de NCI-CTC	ERLOTINIB N = 433			PLACEBO N = 445		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Término preferente de MedDRA	%	%	%	%	%	%
Rash	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	4,6	<1	0	1,1	0	0
Piel seca	4,4	0	0	<1	0	0
Disminución	3,9	<1	0	<1	0	0
Paroniquia	3,9	<1	0	0	0	0

Se observaron anomalías en la prueba de la función hepática (incluyendo alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina elevados) en pacientes que recibieron 150 mg de erlotinib como agente único en el estudio de mantenimiento. Hubo elevaciones de ALT de Grado 2 ($>2,5 - 5,0$ x límite normal superior) en 2% y 1%, y de Grado 3 ($>5,0 - 20,0$ x límite normal superior) en 1% y 0% de los pacientes tratados con erlotinib y placebo, respectivamente. El grupo de tratamiento con erlotinib presentó elevaciones de bilirrubina de Grado 2 ($>1,5-3,0$ x límite normal superior) en el 4% y de Grado 3 ($>3,0-10,0$ x límite normal superior) en $<1\%$ en comparación con $<1\%$ tanto para Grado 2 como Grado 3 en el grupo con placebo. Se debe interrumpir o discontinuar la dosis de erlotinib si los cambios en la función hepática son severos.

Otros estudios:

Las reacciones adversas, independientemente de la causalidad, que ocurrieron en por lo menos el 10% de los pacientes tratados con erlotinib como agente único en dosis de 150 mg y por lo menos un 3% más a menudo que en el grupo tratado con placebo en un estudio randomizado de pacientes para el tratamiento del NSCLC, se resumen por Grado de NCI-CTC (versión 2,0) en la Tabla 2.

Las reacciones adversas más frecuentes en esta población de pacientes fueron rash y diarrea. Hubo rash y diarrea grado 3/4 en 9% y 6%, respectivamente, de los pacientes tratados con erlotinib. Tanto el rash como la diarrea resultaron en la discontinuación del estudio en 1% de los pacientes tratados con erlotinib. El 6% y 1% de los pacientes requirió reducción de la dosis por rash y diarrea,

ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538

ASOFARMA S.A.I. y C.
M^a del Carmen Mastandrea
APODERADA



respectivamente. La mediana del tiempo hasta el comienzo del rash fue de 8 días, y la mediana del tiempo hasta el comienzo de la diarrea fue de 12 días.

10/7/9

Tabla 2: Reacciones adversas que ocurrieron más frecuentemente ($\geq 3\%$) en el Grupo tratado con 150 mg de erlotinib como agente único que en el grupo con placebo y en $\geq 10\%$ de los pacientes del grupo con erlotinib.

Grado NCI-CTC	ERLOTINIB 150 mg N = 485			Placebo N = 242		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Término preferente de MedDRA	%	%	%	%	%	%
Rash	75	8	<1	17	0	0
Diarrea	54	6	<1	18	<1	0
Anorexia	52	8	1	38	5	<1
Fatiga	52	14	4	45	16	4
Disnea	41	17	11	35	15	11
Tos	33	4	0	29	2	0
Náuseas	33	3	0	24	2	0
Infección	24	4	0	15	2	0
Vómitos	23	2	<1	19	2	0
Estomatitis	17	<1	0	3	0	0
Prurito	13	<1	0	5	0	0
Piel seca	12	0	0	4	0	0
Conjuntivitis	12	<1	0	2	<1	0
Queratoconjuntivitis seca	12	0	0	3	0	0
Dolor abdominal	11	2	<1	7	1	<1

Se observaron anomalías en la prueba de la función hepática (incluyendo alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina elevados) en pacientes que recibieron 150 mg de erlotinib como agente único. Estas elevaciones fueron en la mayor parte pasajeras o estuvieron vinculadas a metástasis hepática. Hubo elevaciones de ALT de Grado 2 ($>2,5 - 5,0$ x límite normal superior) en 4% y <1% de los pacientes tratados con erlotinib y placebo, respectivamente. No se observaron elevaciones de Grado 3 ($>5,0 - 20,0$ x límite normal superior) en pacientes tratados con erlotinib. Se debe interrumpir o discontinuar la dosis de erlotinib si los cambios en la función hepática son severos.

Cáncer pancreático

Las reacciones adversas, independientemente de la causalidad, que tuvieron lugar en por lo menos el 10% de pacientes tratados con 100 mg de erlotinib más gemcitabina en un estudio randomizado de pacientes con cáncer pancreático se resumen por Grado de NCI-CTC (versión 2.0) en la Tabla 3.

Las reacciones adversas más frecuentes reportadas en pacientes con cáncer pancreático que recibieron 100 mg de erlotinib más gemcitabina fueron fatiga, rash, náuseas, anorexia y diarrea. En el grupo tratado con erlotinib más gemcitabina, se informó rash y diarrea de Grado 3/4 cada uno en el 5% de los

ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 8538

ASOFARMA S.A.I. y C.
M^l. del Carmen Mastandrea
APODERADA



01779

pacientes tratados con erlotinib más gemcitabina. La mediana del tiempo hasta el comienzo del rash y de la diarrea fue de 10 y 15 días, respectivamente. El rash y la diarrea resultaron cada uno en reducciones de la dosis en el 2% de los pacientes, y tuvieron como resultado la discontinuación del estudio en hasta el 1% de los pacientes que recibieron erlotinib más gemcitabina. El grupo tratado con 150 mg estuvo vinculado a una tasa más alta de determinadas reacciones adversas específicas de la clase, incluyendo rash y requirió reducciones o interrupciones más frecuentes de la dosis.

Tabla 3: Reacciones adversas que tuvieron lugar en $\geq 10\%$ de los pacientes con cáncer pancreático tratados con erlotinib 100 mg

Grado NCI-CTC	ERLOTINIB + Gemcitabina 1000 mg/m ² IV N=259			Placebo + Gemcitabina 1000 mg/m ² IV N=256		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Término preferente de MedDRA	%	%	%	%	%	%
Fatiga	73	14	2	70	13	2
Sarpullido	69	5	0	30	1	0
Náuseas	60	7	0	58	7	0
Anorexia	52	6	<1	52	5	<1
Diarrea	48	5	<1	36	2	0
Dolor abdominal	46	9	<1	45	12	<1
Vómitos	42	7	<1	41	4	<1
Disminución de peso	39	2	0	29	<1	0
Infección*	39	13	3	30	9	2
Edema	37	3	<1	36	2	<1
Pirexia	36	3	0	30	4	0
Constipación	31	3	1	34	5	1
Dolor óseo	25	4	<1	23	2	0
Disnea	24	5	<1	23	5	0
Estomatitis	22	<1	0	12	0	0
Mialgia	21	1	0	20	<1	0
Depresión	19	2	0	14	<1	0
Dispepsia	17	<1	0	13	<1	0
Tos	16	0	0	11	0	0
Mareos	15	<1	0	13	0	<1
Dolor de cabeza	15	<1	0	10	0	0
Insomnio	15	<1	0	16	<1	0
Alopecia	14	0	0	11	0	0
Ansiedad	13	1	0	11	<1	0
Neuropatía	13	1	<1	10	<1	0
Flatulencia	13	0	0	9	<1	0
Escalofríos	12	0	0	9	0	0



*Incluye todos los términos preferentes de MedDRA en la Clasificación por sistemas y órganos de Infecciones e infestaciones

1779

En el estudio de carcinoma pancreático, 10 pacientes en el grupo tratado con erlotinib/gemcitabina manifestaron trombosis venosa profunda (índice: 3.9%). En comparación, 3 pacientes en el grupo tratado con placebo/gemcitabina manifestaron trombosis venosa profunda (índice 1,2%). El índice global de eventos trombóticos de Grado 3 o 4, incluyendo trombosis venosa profunda, fue similar en las dos ramas de tratamiento: 11% para erlotinib más gemcitabina y 9% para placebo más gemcitabina.

No se detectaron diferencias en las toxicidades hematológicas de Grado 3 o Grado 4 entre el grupo tratado con erlotinib más gemcitabina en comparación con el grupo tratado con placebo más gemcitabina.

Las reacciones adversas severas (\geq grado 3 NCI-CTC) en el grupo tratado con erlotinib más gemcitabina con índices $< 5\%$ incluyeron: síncope, arritmias, íleo, pancreatitis, anemia hemolítica incluyendo anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia, infarto de miocardio/isquemia, accidentes cerebrovasculares incluyendo hemorragia cerebral, e insuficiencia renal.

Se han observado anormalidades en la prueba de la función hepática (incluyendo alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina elevados) luego de la administración de erlotinib más gemcitabina en pacientes con cáncer pancreático. La Tabla 4 muestra el grado más severo según NCI-CTC de anormalidades en la función hepática que se manifestaron. Se debe interrumpir o discontinuar el tratamiento con erlotinib si los cambios en la función hepática son severos.

Tabla 4. Anormalidades en la prueba de función hepática (grado según NCI-CTC más severo) en pacientes con cáncer pancreático

Grado NCI-CTC	ERLOTINIB + Gemcitabina 1000 mg/m ² IV N = 259			Placebo + Gemcitabina 1000 mg/m ² IV N = 256		
	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Bilirrubina	17 %	10%	<1%	11%	10%	3%
ALT	31%	13%	<1%	22%	9%	0%
AST	24%	10%	<1%	19%	9%	0%

Indicaciones para NSCLC y pancreáticas: reacciones adversas de poca frecuencia

Trastornos gastrointestinales

Se han informado perforaciones gastrointestinales.

Durante los estudios de cáncer pancreático en combinación y de NSCLC, se han informado casos poco frecuentes de sangrado gastrointestinal, algunos vinculados a la administración concomitante de warfarina o AINE. Estas reacciones adversas se informaron como sangrado de úlcera péptica (gastritis, úlceras gastroduodenales), hematemesis, hematoquecia, melena y hemorragia secundaria a posible colitis.

Trastornos renales

Se han informado casos de falla renal aguda o insuficiencia renal, incluyendo fatalidades, con o sin hipocalcemia.


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538

ASOFARMA S.A.I. y C.
MP. del Carmen Mastandrea
APODERADA




Trastornos hepáticos

Se ha informado insuficiencia hepática en pacientes tratados con erlotinib como agente único o combinado con quimioterapia.

Trastornos oculares

Se han informado úlceras o perforaciones de la córnea en pacientes que recibieron tratamiento con erlotinib. Se ha informado crecimiento anormal de las pestañas incluyendo pestañas encarnadas, crecimiento excesivo y engrosamiento de las pestañas que son factores de riesgo de úlcera/perforación de la córnea.

Se ha informado conjuntivitis y queratitis de Grado 3 según NCI-CTC de forma poco frecuente en pacientes que recibieron terapia con erlotinib en los estudios clínicos de cáncer pancreático y NSCLC.

Trastornos de la piel, el cabello y las uñas

Se han informado patologías cutáneas ampollosas y exfoliativas incluyendo casos que indican síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica.

En pacientes que manifiestan rash cutáneo, la aparición es típicamente eritematosa y máculopapular y puede parecerse al acné con pústulas foliculares, pero es histopatológicamente diferente. Esta reacción cutánea ocurre comúnmente en la cara, en el tórax superior y en la espalda, pero puede ser más generalizado o severo con descamación (Grado 3 o 4 según NCI-CTC). Las reacciones cutáneas pueden empeorar o aparecer en áreas expuestas al sol. Por lo tanto, se recomienda el uso de protector solar o evitar la exposición al sol. Los síntomas relacionados pueden incluir prurito, sensibilidad o ardor. Además, puede haber hiperpigmentación o piel seca con o sin fisuras en la piel digital.

Se han informado trastornos del cabello y de las uñas, incluyendo alopecia, hirsutismo, cambios en las pestañas/cejas (ver arriba), paroniquia y uñas quebradizas y flexibles.

Otros trastornos

También se informó epistaxis tanto en los estudios clínicos de cáncer pancreático como de NSCLC.


En general, no se pudieron percibir diferencias notables en la seguridad de la monoterapia con erlotinib o en combinación con gemcitabina entre mujeres y hombres y entre pacientes menores y mayores de 65 años de edad. La seguridad de erlotinib parece similar en los pacientes caucásicos y en los asiáticos.

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso de erlotinib posterior a la aprobación. Como estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Cambios en el cabello y en las uñas, en mayor parte no serios, por ejemplo hirsutismo, cambios en las pestañas y cejas, paroniquia y uñas quebradizas y


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 8638


ASOFARMA S.A.I. y C.
M. del Carmen Mastromeo
APODERADA



flexibles. Se han informado patologías cutáneas ampollas y exfoliativas incluyendo casos que indican síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos gastrointestinales
Perforaciones gastrointestinales.

Trastornos hepáticos
Se ha informado insuficiencia hepática en pacientes tratados con erlotinib como agente único o combinado con quimioterapia.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han tolerado dosis orales únicas de erlotinib hasta 1000 mg en sujetos sanos y dosis semanales hasta 1600 mg en pacientes con cáncer. Las dosis dos veces/día repetidas de 200 mg de erlotinib como agente único en sujetos sanos fueron mal toleradas después de solo unos pocos días de administrada. En base a los datos de estos estudios, puede haber un índice inaceptable de reacciones adversas severas, tales como diarrea, rash y elevación de transaminasas hepáticas, por encima de la dosis recomendada. En caso de presunta sobredosis, se debe suspender erlotinib e iniciar tratamiento sintomático.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRE AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELEFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELEFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CONSERVACIÓN:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de 25 mg, 100 mg y 150 mg respectivamente.

Fecha de última revisión: / /

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 8538

ASOFARMA S.A.I. y C.
M^o. del Carmen Mastandrea
APODERADA



077 9


CERTIFICADO NR.

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Agustín Álvarez 4185 Villa Martelli, Pdo. de Vicente López,
Pcia. de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. María Cristina Nechuta, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain,
Pocito, Prov. de San Juan (MONTE VERDE S.A.).


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8638


ASOFARMA S.A.I. y C.
M. del Comen Mustandres
APODERADA



PROYECTO DE PROSPECTO

**TEROVAN
ERLOTINIB**

Comprimidos recubiertos 25 mg, 100 mg y 150 mg

1779

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de TEROVAN 25 mg contiene:

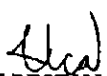
ERLOTINIB	25,0000 mg
(COMO ERLOTINIB CLORHIDRATO	27,3167 mg)
LACTOSA	11,1250 mg
CROSCARMELOSA SÓDICA	4,0000 mg
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	2,8875 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA	29,6833 mg
DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL	0,7500 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	1,0000 mg
TALCO	0,3000 mg
POLIETILENGLICOL	0,6000 mg
DIÓXIDO DE TITANIO	0,3375 mg

Cada comprimido recubierto de TEROVAN 100 mg contiene:

ERLOTINIB	100,0000 mg
(COMO ERLOTINIB CLORHIDRATO	109,2668 mg)
LACTOSA	44,5000 mg
CROSCARMELOSA SÓDICA	16,0000 mg
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	11,5500 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA	118,7332 mg
DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL	3,0000 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	4,0000 mg
TALCO	1,2000 mg
POLIETILENGLICOL	2,4000 mg
DIÓXIDO DE TITANIO	1,3500 mg

Cada comprimido recubierto de TEROVAN 150 mg contiene:

ERLOTINIB	150,0000 mg
(COMO ERLOTINIB CLORHIDRATO	163,9002 mg)
LACTOSA	66,7500 mg
CROSCARMELOSA SÓDICA	24,0000 mg
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	17,3250 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA	178,0998 mg
DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL	4,5000 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	6,0000 mg
TALCO	1,8000 mg
POLIETILENGLICOL	3,6000 mg
DIÓXIDO DE TITANIO	2,0250 mg


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA HECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 6538


ASOFARMA S.A.I. y C.
M^o. del Cومن Mastandrea
APODERADA



ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico. Inhibidor de la proteína kinasa

Clasificación ATC: L01XE03

INDICACIONES

- Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)

La monoterapia con erlotinib está indicada para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o localmente avanzado, cuya enfermedad no ha progresado después de cuatro ciclos de quimioterapia de primera línea en base a platino.

La monoterapia con erlotinib está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o localmente avanzado luego del fracaso de por lo menos un régimen anterior de quimioterapia.

Los resultados realizados en pacientes de primera línea con NSCLC metastásico o localmente avanzado no mostraron un beneficio clínico con la administración concurrente de erlotinib con quimioterapia en base a platino (carboplatino y paclitaxel o gemcitabina y cisplatino) y su uso no es recomendado en ese marco.

- Cáncer pancreático

Erlotinib en combinación con gemcitabina está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pancreático metastásico, no extirpable o localmente avanzado.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica

El mecanismo de acción clínica antitumoral de erlotinib no está completamente caracterizado. Erlotinib inhibe la fosforilación intracelular de tirosina cinasa vinculada con el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). La especificidad de inhibición con respecto a otros receptores de tirosina cinasa no ha sido completamente caracterizada. El EGFR se expresa sobre la superficie celular de células normales y células cancerígenas.

Farmacocinética

Absorción y distribución:

Erlotinib se absorbe en aproximadamente un 60% después de la administración oral y su biodisponibilidad aumenta considerablemente con la comida a casi el 100%. Los niveles plasmáticos pico ocurren 4 horas después de la dosis. La solubilidad de erlotinib es dependiente del pH. La solubilidad de erlotinib disminuye a medida que el pH aumenta. Luego de la absorción, erlotinib se une en aproximadamente el 93% a las proteínas albúmina y glicoproteína ácida alfa-1 (AAG) plasmáticas. Erlotinib tiene un volumen aparente de distribución de 232 litros.

Metabolismo y excreción:

La mediana de vida media es de 36,2 horas. Por lo tanto, el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática en estado estacionario sería de 7-8 días.


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARÍA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 6634


ASOFARMA S.A.I. y C.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA



La coadministración de gemcitabina no tiene efecto en el clearance plasmático de erlotinib.

Las valoraciones in vitro del metabolismo del citocromo P450 mostraron que erlotinib se metaboliza fundamentalmente por CYP3A4 y en menor medida por CYP1A2, y la isoforma extrahepática CYP1A1. Luego de una dosis oral de 100 mg, se recuperó el 91% de la dosis: 83% en las heces (1% de la dosis como precursor intacto) y 8% en orina (0,3% de la dosis como precursor intacto).

El cigarrillo reduce la exposición a erlotinib.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN- MODO DE ADMINISTRACIÓN

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)

La dosis diaria recomendada de erlotinib para el tratamiento del NSCLC es de 150 mg tomados con el estómago vacío por lo menos una hora antes o dos horas después de la ingesta de comida. El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que haya toxicidad inaceptable. No hay evidencia de que el tratamiento después de la progresión sea beneficioso.

Cáncer pancreático

La dosis diaria recomendada de erlotinib para cáncer pancreático es de 100 mg tomados con el estómago vacío por lo menos una hora antes o dos horas después de la ingesta de comida, en combinación con gemcitabina. El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que haya toxicidad inaceptable.

Modificaciones de dosis

En pacientes que manifiestan un comienzo agudo de síntomas pulmonares nuevos o progresivos, tales como disnea, tos o fiebre, el tratamiento con erlotinib debe interrumpirse en espera de una evaluación diagnóstica. Si se diagnostica enfermedad pulmonar intersticial (ILD), se debe discontinuar el tratamiento con erlotinib y empezar un tratamiento adecuado según sea necesario.


Discontinuar el tratamiento con erlotinib en caso de insuficiencia hepática o perforación gastrointestinal.

Interrumpir o discontinuar el tratamiento con erlotinib en pacientes con deshidratación que están en riesgo de insuficiencia renal, en pacientes con patologías cutáneas ampollosas o exfoliativas severas, o en pacientes con empeoramiento de trastornos oculares o trastornos oculares agudos.

La diarrea puede manejarse generalmente con loperamida. Los pacientes con diarrea severa que no responden a loperamida o que se deshidratan pueden requerir reducción de la dosis o interrupción temporaria de la terapia. Los pacientes con reacciones cutáneas severas pueden requerir reducción de dosis o interrupción temporaria de la terapia.

Cuando es necesaria la reducción, la dosis de erlotinib debe reducirse en decrementos de 50 mg.

En pacientes que están tomando erlotinib combinado con un inhibidor potente


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8533


ASOFARMA S.A.I. y C.
M^a. del Carmen Mastanire
APODERADA



1779

de CYP3A4 tales como: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina (TAO), voriconazol, pomelo o jugo de pomelo, se debe considerar una reducción de dosis en caso de reacciones adversas severas.

De forma similar, en pacientes que están tomando erlotinib combinado con un inhibidor tanto de CYP3A4 como de CYP1A2 como ciprofloxacina, se debe considerar una reducción de la dosis de erlotinib en caso de reacciones adversas severas.

El tratamiento previo con el inductor de CYP3A4 como rifampicina disminuye el AUC de erlotinib en aproximadamente 2/3 a 4/5. Por este motivo, se recomienda el uso de tratamientos alternativos que carezcan de actividad inductora de CYP3A4. Si no hay disponible un tratamiento alternativo, se debe considerar un aumento de la dosis de erlotinib, según sea tolerada, en intervalos de dos semanas mientras se monitorea la seguridad del paciente. La dosis máxima de erlotinib estudiada en combinación con rifampicina es de 450 mg. Si la dosis de erlotinib se debiera aumentar, deberá ser reducida de inmediato a la dosis inicial indicada tras la discontinuación de rifampicina u otros inductores. Otros inductores de CYP3A4 incluyen: rifabutina, rifapentina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan, entre otros. Estos también deben evitarse en lo posible.

El cigarrillo ha demostrado reducir la exposición a erlotinib. Se debe aconsejar a los pacientes que dejen de fumar. Si un paciente continúa fumando, puede considerarse un aumento cuidadoso de la dosis de erlotinib, que no supere los 300 mg, mientras se monitorea la seguridad del paciente. Sin embargo, no se ha establecido la eficacia y la seguridad a largo plazo (> 14 días) de una dosis superior a las dosis iniciales recomendadas en pacientes que continúan fumando cigarrillos. Si la dosis de erlotinib se aumentara, debe reducirse inmediatamente a la dosis inicial indicada tras dejar de fumar.

Erlotinib se elimina por metabolismo hepático y excreción biliar. Aunque la exposición a erlotinib es similar en pacientes con función hepática moderadamente deteriorada (Child-Pugh B), los pacientes con deterioro hepático (bilirrubina total aumentada o Child-Pugh A, B y C) deben ser monitoreados de cerca durante la terapia con erlotinib.

El tratamiento con erlotinib debe usarse con cuidado en los pacientes con bilirrubina total >3 veces el límite normal. La administración de erlotinib debe interrumpirse o discontinuarse si los cambios en la función hepática son severos, tales como duplicar la bilirrubina total o triplicar las transaminasas en el marco de valores previos al tratamiento fuera del rango normal. En caso de empeoramiento de las pruebas de función hepática, antes de que se vuelvan severas, se debe considerar la interrupción o reducción de la dosis, con monitoreo frecuente de la función hepática. Las dosis de erlotinib se deben interrumpir o discontinuar si la bilirrubina total es >3 veces el límite normal o las transaminasas son >5 veces el límite normal en el marco de valores normales previos al tratamiento.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a erlotinib o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 3538


ASOFARMA S.A.I. y C.
M^{ra}. del Carmen Mustandrea
APODERADA



1779

Toxicidad pulmonar

Ha habido informes de eventos tipo enfermedad pulmonar intersticial (ILD), incluyendo casos fatales, en pacientes que reciben erlotinib para el tratamiento de NSCLC, cáncer pancreático u otros tumores sólidos avanzados.

El índice global de eventos tipo ILD en aproximadamente 32.000 pacientes tratados con erlotinib de todos los estudios (incluyendo estudios no controlados y estudios con quimioterapia concurrente) fue de aproximadamente el 1,1%.

Los diagnósticos informados en pacientes con presuntos eventos tipo ILD incluyeron neumonitis, neumonitis por radiación, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial, enfermedad pulmonar intersticial, bronquiolitis obliterante, fibrosis pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda e infiltración pulmonar. Los síntomas reportados comenzaron desde 5 días hasta más de 9 meses (mediana 39 días) luego de iniciar la terapia con erlotinib. En los estudios de cáncer de pulmón, la mayoría de los casos estuvieron relacionados con factores de confusión o que contribuyeron tales como: quimioterapia concomitante/anterior, radioterapia anterior, enfermedad pulmonar parenquimatosa preexistente, enfermedad pulmonar metastásica o infecciones pulmonares.

En caso de un comienzo agudo de síntomas pulmonares sin explicación, nuevos o progresivos, tales como disnea, tos y fiebre, la terapia con erlotinib debe interrumpirse en espera de una evaluación diagnóstica. Si se diagnostica ILD, se debe discontinuar el tratamiento con erlotinib y comenzar el tratamiento adecuado según sea necesario.

Insuficiencia renal

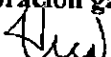
Se han informado casos de síndrome hepato-renal, falla renal aguda (incluyendo casos fatales) e insuficiencia renal. Algunos fueron secundarios a un deterioro hepático basal mientras que otros estuvieron relacionados con deshidratación severa por diarrea, vómitos o anorexia o uso concurrente de quimioterapia. En caso de deshidratación, particularmente en pacientes con factores de riesgo que contribuyen para falla renal (por ej. enfermedad renal preexistente, patologías médicas o medicamentos que pueden conducir a enfermedad renal, u otras patologías que predisponen incluyendo edad avanzada), se debe interrumpir la terapia con erlotinib y se deben tomar medidas adecuadas para rehidratar al paciente de forma intensiva.

Se recomienda el monitoreo periódico de la función renal y electrolitos séricos en pacientes en riesgo de deshidratación.

Hepatotoxicidad

Se han informado casos de insuficiencia hepática y síndrome hepatorenal (incluyendo casos fatales) durante el uso de erlotinib, particularmente en pacientes con deterioro hepático basal. Por lo tanto, se recomienda realizar pruebas periódicas de la función hepática (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina). En caso de empeoramiento de las pruebas de función hepática, se debe considerar la interrupción o reducción de la dosis con monitoreo frecuente de la función hepática. La administración de erlotinib se debe interrumpir o discontinuar si la bilirrubina total es >3 veces el límite superior normal o las transaminasas son >5 veces el límite superior normal, en el marco de valores normales previos al tratamiento.

Perforación gastrointestinal


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 6538


ASOFARMA S.A.I. y C.
C/ del Carmen Mestanzos
APODERADA



11/11/19

Se han informado casos de perforación gastrointestinal (incluyendo casos fatales) en pacientes que reciben erlotinib. Los pacientes que toman de forma concomitante agentes antiangiogénicos, corticosteroides, AINE o quimioterapia en base a taxanos, o que tienen antecedentes de úlcera péptica o enfermedad diverticular presentan un mayor riesgo.

Se debe discontinuar el tratamiento con erlotinib de forma permanente en pacientes que manifiestan perforación gastrointestinal.

Trastornos cutáneos ampollosos y exfoliativos

Se han informado casos de patologías cutáneas ampollosas y exfoliativas incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, que en algunas ocasiones fueron fatales.

Se debe interrumpir o discontinuar el tratamiento con erlotinib si el paciente manifiesta afecciones ampollosas o exfoliativas severas.

Infarto de miocardio/isquemia

En un estudio de carcinoma pancreático, seis pacientes (índice de 2,3%) en el grupo tratado con erlotinib/gemcitabina manifestaron infarto de miocardio/isquemia. Uno de estos pacientes murió debido a infarto de miocardio. En comparación, 3 pacientes en el grupo tratado con placebo/gemcitabina manifestaron infarto de miocardio (índice 1,2%) y uno falleció por infarto de miocardio.

Accidente cerebrovascular

En un estudio de carcinoma pancreático, seis pacientes en el grupo tratado con erlotinib/gemcitabina manifestaron accidentes cerebrovasculares (índice: 2.3%). Uno de estos fue un evento hemorrágico y fue el único evento fatal. En comparación, en el grupo tratado con placebo/gemcitabina no hubo accidentes cerebrovasculares.

Anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia

En un estudio de carcinoma pancreático, dos pacientes en el grupo tratado con erlotinib/gemcitabina manifestaron anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia (índice: 0.8%). Ambos pacientes recibieron erlotinib y gemcitabina de forma concurrente. En comparación, en el grupo tratado con placebo/gemcitabina no hubo casos de anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia.


Trastornos oculares

Se ha informado perforación o úlcera de la córnea durante el uso de erlotinib. Se han observado otros trastornos oculares que incluyen crecimiento anormal de las pestañas; querato-conjuntivitis seca o queratitis en el tratamiento con erlotinib y que son factores de riesgo conocidos para úlcera y/o perforación de la córnea.

La terapia con erlotinib debe interrumpirse o suspenderse si los pacientes presentan trastornos oculares agudos o empeoramiento de estos tales como dolor ocular.

Pacientes con deterioro hepático

En un estudio farmacocinético en pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh B) relacionado con carga tumoral hepática significativa, 10 de 15 pacientes fallecieron en el tratamiento o dentro de los 30 días de la última dosis de erlotinib. Un paciente falleció de síndrome hepatorenal, 1 paciente


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 8638


ASOFARMA S.A.I. y C.
M. del Carmen Mastandrea
APODERADA



11/07/21 9

murió por insuficiencia hepática de rápido progreso y los restantes 8 pacientes fallecieron de enfermedad progresiva. Seis de 10 pacientes que fallecieron tenían bilirrubina basal total > 3 veces el límite normal superior, indicando deterioro hepático severo. El tratamiento con erlotinib debe usarse con cuidado adicional en los pacientes con bilirrubina total > 3 veces el límite normal superior. Los pacientes con deterioro hepático (bilirrubina total > al límite normal superior o Child-Pugh A, B y C) deben ser monitoreados de cerca durante la terapia con erlotinib. Las dosis de erlotinib deben interrumpirse o discontinuarse si los cambios en la función hepática son severos, tales como duplicar la bilirrubina total o triplicar las transaminasas en el marco de valores previos al tratamiento fuera del rango normal.

Razón Internacional Normalizada elevada y potencial sangrado

Se han informado en estudios clínicos elevaciones de la Razón Internacional Normalizada (RIN) e informes poco frecuentes de eventos de sangrado, incluyendo sangrado gastrointestinal y no gastrointestinal, algunos vinculados a la administración concomitante de warfarina. Los pacientes que toman warfarina u otros anticoagulantes derivados de cumarinas deben ser monitoreados de forma regular para detectar cambios en el tiempo de protrombina o en RIN

Uso en embarazo


Erlotinib puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Erlotinib administrado a conejos durante la organogénesis en dosis que resultaron en concentraciones plasmáticas del fármaco de aproximadamente 3 veces la dosis humana recomendada de 150 mg diarios, estuvo vinculado a letalidad embriofetal y aborto. Al administrar erlotinib a ratas hembra antes del apareamiento y hasta la primera semana de gestación, a dosis de 0,3 o 0,7 veces la dosis clínica de 150 mg, en base a mg/m^2 , hubo un aumento de las reabsorciones tempranas que tuvo como resultado una disminución de la cantidad de fetos vivos.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que usen erlotinib. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten el embarazo mientras toman erlotinib. Se deben usar métodos anticonceptivos adecuados durante la terapia y por al menos 2 semanas después de finalizar la terapia. Si se utiliza erlotinib durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se le debe advertir acerca de los potenciales riesgos para el feto.

PRECAUCIONES

Interacciones medicamentosas

Erlotinib se metaboliza predominantemente mediante CYP3A4, y se espera que los inhibidores de CYP3A4 aumenten la exposición. El co-tratamiento con ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4 aumenta el AUC de erlotinib en 2/3. Cuando se coadministró erlotinib con ciprofloxacina, un inhibidor tanto de CYP3A4 como de CYP1A2, la exposición a erlotinib [AUC] y la concentración máxima [C_{max}] aumentaron en 39% y 17%, respectivamente. Se debe tener cautela al administrar o tomar erlotinib con


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 9538


ASOFARMA S.A.I. y C.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA



01779

ketoconazol y otros inhibidores fuertes de CYP3A4 tales como, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina (TAO), voriconazol y pomelo o jugo de pomelo.

El pretratamiento con rifampicina, un inductor de CYP3A4, por 7 días antes de la administración de erlotinib disminuyó el AUC de erlotinib en aproximadamente 2/3 a 4/5, que es equivalente a una dosis de aproximadamente 30 a 50 mg en pacientes con NSCLC. En otro estudio, el tratamiento con rifampicina por 11 días, y la coadministración de una dosis única de 450 mg de erlotinib en el día 8 tuvo como resultado una media de exposición a erlotinib (AUC) que fue el 57,6% de la observada luego de una dosis única de 150 mg de erlotinib en ausencia de tratamiento con rifampicina. Se recomienda el uso de tratamientos alternativos que carezcan de actividad inductora de CYP3A4. Si no hay disponible un tratamiento alternativo, se debe considerar ajustar la dosis inicial. Si la dosis de erlotinib se aumentara, se necesitará reducir la misma inmediatamente a la dosis inicial indicada tras la discontinuación de rifampicina u otros inductores. Otros inductores de CYP3A4 incluyen a rifabutina, rifapentina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan.


El cigarrillo ha demostrado reducir el AUC de erlotinib. Se debe aconsejar a los pacientes que dejen de fumar; sin embargo, si continúan fumando, se puede considerar un aumento cuidadoso de la dosis de erlotinib, mientras se monitorea la seguridad del paciente. Si la dosis de erlotinib se aumentara, la misma debe reducirse inmediatamente a la dosis inicial indicada tras dejar de fumar.

El pretratamiento y la coadministración de erlotinib disminuyeron el AUC del midazolam, un sustrato de CYP3A4, en un 24%. El mecanismo no está claro.

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

Los medicamentos que alteran el pH del tracto GI superior pueden alterar la solubilidad de erlotinib y reducir su biodisponibilidad. No es probable que el aumento de la dosis de erlotinib, cuando se coadministra con tales agentes, compense la pérdida de exposición. La coadministración de erlotinib con omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones, disminuyó el AUC de erlotinib en un 46%. Como los inhibidores de la bomba de protones afectan el pH del tracto GI superior por un período prolongado, la separación de las dosis puede no eliminar la interacción. Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones con erlotinib si es posible.

La coadministración de erlotinib con 300 mg de ranitidina, un antagonista del receptor de H₂, disminuyó el AUC de erlotinib en un 33%. Al administrar erlotinib con 150 mg de ranitidina dos veces por día (por lo menos 10 horas después de la dosis anterior vespertina de ranitidina y 2 horas antes de la dosis matutina de ranitidina), el AUC de erlotinib disminuyó en un 15%. Si los pacientes necesitan ser tratados con un antagonista del receptor de H₂ tal como ranitidina, debe usarse de manera escalonada. Erlotinib debe tomarse una vez por día, 10 horas después de la dosis del antagonista del receptor de H₂ y por lo menos 2 horas antes de la próxima dosis del antagonista del receptor de H₂. Aunque el efecto de los antiácidos en la farmacocinética de erlotinib no ha sido evaluado, la dosis de antiácidos y la de erlotinib deben estar separadas por varias horas, si fuera necesario un antiácido.


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 8538


ASOFARMA S.A.I. y C.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA



Embarazo

Categoría D de la FDA

Erlotinib puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que no queden embarazadas mientras están siendo tratadas con erlotinib.

Erlotinib ha demostrado causar toxicidad materna con letalidad embrio-fetal y aborto en conejos cuando se administró en dosis similares a 3 veces las concentraciones plasmáticas en humanos (AUC a dosis diaria de 150 mg). Cuando erlotinib se administró durante el periodo de organogénesis a concentraciones plasmáticas del fármaco similares a las alcanzadas con una dosis en humanos, en base al AUC, no hubo un mayor índice de letalidad embrio-fetal o aborto en conejos o en ratas. No obstante, las ratas hembra tratadas con 30 mg/m²/día o 60 mg/m²/día de erlotinib (0,3 o 0,7 veces la dosis humana, en base a mg/m²) antes del apareamiento hasta la primer semana de gestación tuvieron un aumento de las reabsorciones tempranas que resultó en una disminución de la cantidad de fetos vivos.

No se observaron efectos teratogénicos con erlotinib en conejos ni en ratas durante la organogénesis a dosis de hasta 600 mg/m²/día en el conejo (3 veces la concentración plasmática en fármaco observada en humanos a 150 mg/día) y de hasta 60 mg/m²/día en la rata (0,7 veces la dosis humana de 150 mg/día en base a mg/m²).

Lactancia

Se desconoce si erlotinib se excreta en la leche humana. Como muchos fármacos se excretan en la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas serias de erlotinib en los lactantes, se debe tomar una decisión sobre si discontinuar la lactancia o discontinuar el fármaco, teniendo en cuenta la importancia de este para la madre.

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

No se observaron diferencias significativas en eficacia, la seguridad o farmacocinética entre los pacientes más jóvenes y los mayores en estos estudios. Por lo tanto, no se recomiendan ajustes de dosis en los pacientes de edad avanzada.

Sexo

No existen diferencias clínicamente relevantes en la seguridad y eficacia en base al género

Raza

No existen diferencias clínicamente relevantes en la seguridad y eficacia en base a la raza

Pacientes con deterioro hepático

Los pacientes con deterioro hepático (bilirrubina total > límite normal superior o Child-Pugh A, B y C) deben ser monitoreados de cerca durante la terapia con erlotinib. El tratamiento con erlotinib debe usarse con cuidado adicional en pacientes con bilirrubina total > 3 veces el límite normal superior.

Handwritten signature
ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538

Handwritten signature
ASOFARMA S.A.I. y C.
M^{te}. del Comen. Mastandrea
APODERADA

1779



La evidencia *in vitro* e *in vivo* indica que erlotinib se elimina fundamentalmente por el hígado. Sin embargo, la exposición a erlotinib fue similar en pacientes con función hepática moderadamente deteriorada (Child-Pugh B) en comparación con pacientes con función hepática adecuada incluyendo pacientes con cáncer primario del hígado o metástasis hepática.

Pacientes con deterioro renal

Menos del 9% de una dosis única se excreta en la orina. No se han realizado estudios clínicos en pacientes con función renal comprometida.

Intolerancia a la lactosa

Los comprimidos contienen lactosa y no deben ser administrados a pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa.

REACCIONES ADVERSAS

La evaluación de seguridad de erlotinib se basa en más de 1200 pacientes con cáncer que recibieron erlotinib como monoterapia, más de 300 pacientes que recibieron erlotinib 100 o 150 mg más gemcitabina y 1228 pacientes que recibieron erlotinib de forma concurrente con otras quimioterapias.

Ha habido informes de eventos serios, incluyendo casos fatales, en pacientes que recibieron erlotinib para el tratamiento de NSCLC, cáncer pancreático u otros tumores sólidos avanzados.

Estudio de mantenimiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)

Las reacciones adversas, independientemente de la causalidad, que ocurrieron en por lo menos 3% de los pacientes tratados con erlotinib como agente único en dosis de 150 mg y por lo menos un 3% más a menudo que en el grupo con placebo en el estudio de mantenimiento randomizado se resumen por Grado según NCI-CTC (versión 3.0) en la Tabla 1.

Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes que recibieron 150 mg de erlotinib como agente único fueron rash y diarrea. Hubo rash y diarrea grado 3/4 en 6,0% y 1,8%, respectivamente, de los pacientes tratados con erlotinib. El rash y la diarrea resultaron en la discontinuación del estudio en 1,2% y 0,5% de los pacientes tratados con erlotinib, respectivamente. La reducción o interrupción de la dosis por rash y diarrea fue necesaria en 5,1% y 2,8% de los pacientes, respectivamente. En los pacientes tratados con erlotinib que manifestaron rash, el comienzo estuvo dentro de las dos semanas en el 66% y dentro del mes en el 81%.



Tabla 1: Reacciones adversas que ocurrieron más frecuentemente ($\geq 3\%$) en el Grupo tratado con erlotinib como agente único que en el grupo con placebo y en $\geq 3\%$ de los pacientes del grupo con erlotinib.

Grado de NCI-CTC	ERLOTINIB N = 433			PLACEBO N = 445		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Término preferente de MedDRA	%	%	%	%	%	%
Rash	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	4,6	<1	0	1,1	0	0
Piel seca	4,4	0	0	<1	0	0
Disminución	3,9	<1	0	<1	0	0
Paroniquia	3,9	<1	0	0	0	0

Se observaron anomalías en la prueba de la función hepática (incluyendo alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina elevados) en pacientes que recibieron 150 mg de erlotinib como agente único en el estudio de mantenimiento. Hubo elevaciones de ALT de Grado 2 ($>2,5 - 5,0 \times$ límite normal superior) en 2% y 1%, y de Grado 3 ($>5,0 - 20,0 \times$ límite normal superior) en 1% y 0% de los pacientes tratados con erlotinib y placebo, respectivamente. El grupo de tratamiento con erlotinib presentó elevaciones de bilirrubina de Grado 2 ($>1,5-3,0 \times$ límite normal superior) en el 4% y de Grado 3 ($>3,0-10,0 \times$ límite normal superior) en $<1\%$ en comparación con $<1\%$ tanto para Grado 2 como Grado 3 en el grupo con placebo. Se debe interrumpir o discontinuar la dosis de erlotinib si los cambios en la función hepática son severos.

Otros estudios:

Las reacciones adversas, independientemente de la causalidad, que ocurrieron en por lo menos el 10% de los pacientes tratados con erlotinib como agente único en dosis de 150 mg y por lo menos un 3% más a menudo que en el grupo tratado con placebo en un estudio randomizado de pacientes para el tratamiento del NSCLC, se resumen por Grado de NCI-CTC (versión 2,0) en la Tabla 2.

Las reacciones adversas más frecuentes en esta población de pacientes fueron rash y diarrea. Hubo rash y diarrea grado 3/4 en 9% y 6%, respectivamente, de los pacientes tratados con erlotinib. Tanto el rash como la diarrea resultaron en la discontinuación del estudio en 1% de los pacientes tratados con erlotinib. El 6% y 1% de los pacientes requirió reducción de la dosis por rash y diarrea,



11779

respectivamente. La mediana del tiempo hasta el comienzo del rash fue de 8 días, y la mediana del tiempo hasta el comienzo de la diarrea fue de 12 días.

Tabla 2: Reacciones adversas que ocurrieron más frecuentemente ($\geq 3\%$) en el Grupo tratado con 150 mg de erlotinib como agente único que en el grupo con placebo y en $\geq 10\%$ de los pacientes del grupo con erlotinib.

Grado NCI-CTC	ERLOTINIB 150 mg N = 485			Placebo N = 242		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Término preferente de MedDRA	%	%	%	%	%	%
Rash	75	8	<1	17	0	0
Diarrea	54	6	<1	18	<1	0
Anorexia	52	8	1	38	5	<1
Fatiga	52	14	4	45	16	4
Disnea	41	17	11	35	15	11
Tos	33	4	0	29	2	0
Náuseas	33	3	0	24	2	0
Infección	24	4	0	15	2	0
Vómitos	23	2	<1	19	2	0
Estomatitis	17	<1	0	3	0	0
Prurito	13	<1	0	5	0	0
Piel seca	12	0	0	4	0	0
Conjuntivitis	12	<1	0	2	<1	0
Queratoconjuntivitis seca	12	0	0	3	0	0
Dolor abdominal	11	2	<1	7	1	<1

Se observaron anomalías en la prueba de la función hepática (incluyendo alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina elevados) en pacientes que recibieron 150 mg de erlotinib como agente único. Estas elevaciones fueron en la mayor parte pasajeras o estuvieron vinculadas a metástasis hepática. Hubo elevaciones de ALT de Grado 2 ($>2,5 - 5,0$ x límite normal superior) en 4% y $<1\%$ de los pacientes tratados con erlotinib y placebo, respectivamente. No se observaron elevaciones de Grado 3 ($>5,0 - 20,0$ x límite normal superior) en pacientes tratados con erlotinib. Se debe interrumpir o discontinuar la dosis de erlotinib si los cambios en la función hepática son severos.

Cáncer pancreático

Las reacciones adversas, independientemente de la causalidad, que tuvieron lugar en por lo menos el 10% de pacientes tratados con 100 mg de erlotinib más gemcitabina en un estudio randomizado de pacientes con cáncer pancreático se resumen por Grado de NCI-CTC (versión 2.0) en la Tabla 3.

Las reacciones adversas más frecuentes reportadas en pacientes con cáncer pancreático que recibieron 100 mg de erlotinib más gemcitabina fueron fatiga, rash, náuseas, anorexia y diarrea. En el grupo tratado con erlotinib más gemcitabina, se informó rash y diarrea de Grado 3/4 cada uno en el 5% de los



1779

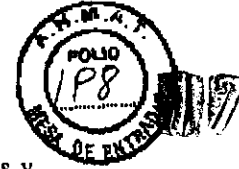
pacientes tratados con erlotinib más gemcitabina. La mediana del tiempo hasta el comienzo del rash y de la diarrea fue de 10 y 15 días, respectivamente. El rash y la diarrea resultaron cada uno en reducciones de la dosis en el 2% de los pacientes, y tuvieron como resultado la discontinuación del estudio en hasta el 1% de los pacientes que recibieron erlotinib más gemcitabina. El grupo tratado con 150 mg estuvo vinculado a una tasa más alta de determinadas reacciones adversas específicas de la clase, incluyendo rash y requirió reducciones o interrupciones más frecuentes de la dosis.

Tabla 3: Reacciones adversas que tuvieron lugar en $\geq 10\%$ de los pacientes con cáncer pancreático tratados con erlotinib 100 mg

Grado NCI-CTC	ERLOTINIB + Gemcitabina 1000 mg/m ² IV N=259			Placebo + Gemcitabina 1000 mg/m ² IV N=256		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Término preferente de MedDRA	%	%	%	%	%	%
Fatiga	73	14	2	70	13	2
Sarpullido	69	5	0	30	1	0
Náuseas	60	7	0	58	7	0
Anorexia	52	6	<1	52	5	<1
Diarrea	48	5	<1	36	2	0
Dolor abdominal	46	9	<1	45	12	<1
Vómitos	42	7	<1	41	4	<1
Disminución de peso	39	2	0	29	<1	0
Infección*	39	13	3	30	9	2
Edema	37	3	<1	36	2	<1
Pirexia	36	3	0	30	4	0
Constipación	31	3	1	34	5	1
Dolor óseo	25	4	<1	23	2	0
Disnea	24	5	<1	23	5	0
Estomatitis	22	<1	0	12	0	0
Mialgia	21	1	0	20	<1	0
Depresión	19	2	0	14	<1	0
Dispepsia	17	<1	0	13	<1	0
Tos	16	0	0	11	0	0
Mareos	15	<1	0	13	0	<1
Dolor de cabeza	15	<1	0	10	0	0
Insomnio	15	<1	0	16	<1	0
Alopecia	14	0	0	11	0	0
Ansiedad	13	1	0	11	<1	0
Neuropatía	13	1	<1	10	<1	0
Flatulencia	13	0	0	9	<1	0
Escalofríos	12	0	0	9	0	0

ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 9538

ASOFARMA S.A.I. y C.
M.P. del Cemen Mastanree
APODERADA



*Incluye todos los términos preferentes de MedDRA en la Clasificación por sistemas y órganos de Infecciones e infestaciones

En el estudio de carcinoma pancreático, 10 pacientes en el grupo tratado con erlotinib/gemcitabina manifestaron trombosis venosa profunda (índice: 3.9%). En comparación, 3 pacientes en el grupo tratado con placebo/gemcitabina manifestaron trombosis venosa profunda (índice 1,2%). El índice global de eventos trombóticos de Grado 3 o 4, incluyendo trombosis venosa profunda, fue similar en las dos ramas de tratamiento: 11% para erlotinib más gemcitabina y 9% para placebo más gemcitabina.

No se detectaron diferencias en las toxicidades hematológicas de Grado 3 o Grado 4 entre el grupo tratado con erlotinib más gemcitabina en comparación con el grupo tratado con placebo más gemcitabina.

Las reacciones adversas severas (\geq grado 3 NCI-CTC) en el grupo tratado con erlotinib más gemcitabina con índices $<$ 5% incluyeron: síncope, arritmias, íleo, pancreatitis, anemia hemolítica incluyendo anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia, infarto de miocardio/isquemia, accidentes cerebrovasculares incluyendo hemorragia cerebral, e insuficiencia renal.

Se han observado anomalías en la prueba de la función hepática (incluyendo alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina elevados) luego de la administración de erlotinib más gemcitabina en pacientes con cáncer pancreático. La Tabla 4 muestra el grado más severo según NCI-CTC de anomalías en la función hepática que se manifestaron. Se debe interrumpir o discontinuar el tratamiento con erlotinib si los cambios en la función hepática son severos.

Tabla 4. Anormalidades en la prueba de función hepática (grado según NCI-CTC más severo) en pacientes con cáncer pancreático

Grado NCI-CTC	ERLOTINIB + Gemcitabina 1000 mg/m ² IV N = 259			Placebo + Gemcitabina 1000 mg/m ² IV N = 256		
	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Bilirrubina	17 %	10%	<1%	11%	10%	3%
ALT	31%	13%	<1%	22%	9%	0%
AST	24%	10%	<1%	19%	9%	0%

Indicaciones para NSCLC y pancreáticas: reacciones adversas de poca frecuencia


Trastornos gastrointestinales

Se han informado perforaciones gastrointestinales.

Durante los estudios de cáncer pancreático en combinación y de NSCLC, se han informado casos poco frecuentes de sangrado gastrointestinal, algunos vinculados a la administración concomitante de warfarina o AINE. Estas reacciones adversas se informaron como sangrado de úlcera péptica (gastritis, úlceras gastroduodenales), hematemesis, hematoquecia, melena y hemorragia secundaria a posible colitis.

Trastornos renales

Se han informado casos de falla renal aguda o insuficiencia renal, incluyendo fatalidades, con o sin hipocalcemia.


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 9536


ASOFARMA S.A.I. y C.
M^{ra}. del Carmen Mastandrea
APODERADA



11779

Trastornos hepáticos

Se ha informado insuficiencia hepática en pacientes tratados con erlotinib como agente único o combinado con quimioterapia.

Trastornos oculares

Se han informado úlceras o perforaciones de la córnea en pacientes que recibieron tratamiento con erlotinib. Se ha informado crecimiento anormal de las pestañas incluyendo pestañas encarnadas, crecimiento excesivo y engrosamiento de las pestañas que son factores de riesgo de úlcera/perforación de la córnea.

Se ha informado conjuntivitis y queratitis de Grado 3 según NCI-CTC de forma poco frecuente en pacientes que recibieron terapia con erlotinib en los estudios clínicos de cáncer pancreático y NSCLC.

Trastornos de la piel, el cabello y las uñas

Se han informado patologías cutáneas ampollosas y exfoliativas incluyendo casos que indican síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica.

En pacientes que manifiestan rash cutáneo, la aparición es típicamente eritematosa y máculopapular y puede parecerse al acné con pústulas foliculares, pero es histopatológicamente diferente. Esta reacción cutánea ocurre comúnmente en la cara, en el tórax superior y en la espalda, pero puede ser más generalizado o severo con descamación (Grado 3 o 4 según NCI-CTC). Las reacciones cutáneas pueden empeorar o aparecer en áreas expuestas al sol. Por lo tanto, se recomienda el uso de protector solar o evitar la exposición al sol. Los síntomas relacionados pueden incluir prurito, sensibilidad o ardor. Además, puede haber hiperpigmentación o piel seca con o sin fisuras en la piel digital.

Se han informado trastornos del cabello y de las uñas, incluyendo alopecia, hirsutismo, cambios en las pestañas/cejas (ver arriba), paroniquia y uñas quebradizas y flexibles.

Otros trastornos

También se informó epistaxis tanto en los estudios clínicos de cáncer pancreático como de NSCLC.


En general, no se pudieron percibir diferencias notables en la seguridad de la monoterapia con erlotinib o en combinación con gemcitabina entre mujeres y hombres y entre pacientes menores y mayores de 65 años de edad. La seguridad de erlotinib parece similar en los pacientes caucásicos y en los asiáticos.

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso de erlotinib posterior a la aprobación. Como estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Cambios en el cabello y en las uñas, en mayor parte no serios, por ejemplo hirsutismo, cambios en las pestañas y cejas, paroniquia y uñas quebradizas y


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538


ASOFARMA S.A.I. y C.
M^a. del Carmen Mostandrea
APODERADA



flexibles. Se han informado patologías cutáneas ampollosas y exfoliativas incluyendo casos que indican síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos gastrointestinales
Perforaciones gastrointestinales.

Trastornos hepáticos
Se ha informado insuficiencia hepática en pacientes tratados con erlotinib como agente único o combinado con quimioterapia.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han tolerado dosis orales únicas de erlotinib hasta 1000 mg en sujetos sanos y dosis semanales hasta 1600 mg en pacientes con cáncer. Las dosis dos veces/día repetidas de 200 mg de erlotinib como agente único en sujetos sanos fueron mal toleradas después de solo unos pocos días de administrada. En base a los datos de estos estudios, puede haber un índice inaceptable de reacciones adversas severas, tales como diarrea, rash y elevación de transaminasas hepáticas, por encima de la dosis recomendada. En caso de presunta sobredosis, se debe suspender erlotinib e iniciar tratamiento sintomático.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELEFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELEFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CONSERVACIÓN:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de 25 mg, 100 mg y 150 mg respectivamente.

Fecha de última revisión: / /

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Heu
ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538

M
ASOFARMA S.A.I. y C.
M^o. del Carmen Mastandrea
APODERADA



1779

CERTIFICADO NR.

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Agustín Alvarez 4185 Villa Martelli, Pdo. de Vicente López,
Pcia. de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. María Cristina Nechuta, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain,
Pocito, Prov. de San Juan (MONTE VERDE S.A.).


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538


ASOFARMA S.A.I. y C.
M. del Carmen Mastandrea
APODERADA



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-017919-12-9

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 1779 y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por ASOFARMA S.A.I.C., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: TEROVAN.

Nombre/s genérico/s: ERLOTINIB.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: RUTA NACIONAL Nº 40 ENTRE CALLE 7 Y 8, VILLA ABERASTAIN, PROVINCIA DE SAN JUAN.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: TEROVAN.

Clasificación ATC: L01XE03.



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

Indicación/es autorizada/s: CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS (NSCLC). LA MONOTERAPIA CON ERLOTINIB ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS METASTASICO O LOCALMENTE AVANZADO, CUYA ENFERMEDAD NO HA PROGRESADO DESPUES DE CUATRO CICLOS DE QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LINEA EN BASE A PLATINO. LA MONOTERAPIA CON ERLOTINIB ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS METASTASICO O LOCALMENTE AVANZADO LUEGO DEL FRACASO DE POR LO MENOS UN REGIMEN ANTERIOR DE QUIMIOTERAPIA. LOS RESULTADOS REALIZADOS EN PACIENTES DE PRIMERA LINEA CON NSCLC METASTASICO O LOCALMENTE AVANZADO NO MOSTRARON UN BENEFICIO CLINICO CON LA ADMINISTRACION CONCURRENTES DE ERLOTINIB CON QUIMIOTERAPIA EN BASE A PLATINO (CARBOPLATINO Y PACLITAXEL O GEMCITABINA Y CISPLATINO) Y SU USO NO ES RECOMENDADO EN ESE MARCO. CANCER PANCREATICO. ERLOTINIB EN COMBINACION CON GEMCITABINA ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CANCER PANCREATICO METASTASICO, NO EXTIRPABLE O LOCALMENTE AVANZADO.

Concentración/es: 25 mg de ERLOTINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ERLOTINIB 25 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg, LACTOSA 11.125 MG, TALCO 0.3



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

mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.3375 mg, POLIETILENGLICOL 0.6 mg,
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2.8875 mg, CROSCARMELOSA SODICA 4 mg,
CELULOSA MICROCRISTALINA 29.6833 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL
0.75 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC/PVDC CON PROTECCIÓN UV.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

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

Período de vida Útil: 24 meses.

§ Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL; TEMPERATURA
ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: TEROVAN.

Clasificación ATC: L01XE03.

Indicación/es autorizada/s: CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS
(NSCLC). LA MONOTERAPIA CON ERLOTINIB ESTA INDICADA PARA EL
TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE
CELULAS NO PEQUEÑAS METASTASICO O LOCALMENTE AVANZADO, CUYA



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

ENFERMEDAD NO HA PROGRESADO DESPUES DE CUATRO CICLOS DE QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LINEA EN BASE A PLATINO. LA MONOTERAPIA CON ERLOTINIB ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS METASTASICO O LOCALMENTE AVANZADO LUEGO DEL FRACASO DE POR LO MENOS UN REGIMEN ANTERIOR DE QUIMIOTERAPIA. LOS RESULTADOS REALIZADOS EN PACIENTES DE PRIMERA LINEA CON NSCLC METASTASICO O LOCALMENTE AVANZADO NO MOSTRARON UN BENEFICIO CLINICO CON LA ADMINISTRACION CONCURRENTES DE ERLOTINIB CON QUIMIOTERAPIA EN BASE A PLATINO (CARBOPLATINO Y PACLITAXEL O GEMCITABINA Y CISPLATINO) Y SU USO NO ES RECOMENDADO EN ESE MARCO. CANCER PANCREATICO. ERLOTINIB EN COMBINACION CON GEMCITABINA ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CANCER PANCREATICO METASTASICO, NO EXTIRPABLE O LOCALMENTE AVANZADO.

Concentración/es: 100 MG de ERLOTINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ERLOTINIB 100 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4 mg, LACTOSA 44.5 MG, TALCO 1.2 MG, DIOXIDO DE TITANIO 1.35 mg, POLIETILENGLICOL 2.4 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 11.55 mg, CROSCARMELOSA SODICA 16 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 118.7332 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 3 mg.



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

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC/PVDC CON PROTECCIÓN UV.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

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

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL; TEMPERATURA ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: TEROVAN.

Clasificación ATC: L01XE03.

Indicación/es autorizada/s: CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS (NSCLC). LA MONOTERAPIA CON ERLOTINIB ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS METASTASICO O LOCALMENTE AVANZADO, CUYA ENFERMEDAD NO HA PROGRESADO DESPUES DE CUATRO CICLOS DE QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LINEA EN BASE A PLATINO. LA MONOTERAPIA CON ERLOTINIB ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS METASTASICO O LOCALMENTE



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

AVANZADO LUEGO DEL FRACASO DE POR LO MENOS UN REGIMEN ANTERIOR DE QUIMIOTERAPIA. LOS RESULTADOS REALIZADOS EN PACIENTES DE PRIMERA LINEA CON NSCLC METASTASICO O LOCALMENTE AVANZADO NO MOSTRARON UN BENEFICIO CLINICO CON LA ADMINISTRACION CONCURRENTENTE DE ERLOTINIB CON QUIMIOTERAPIA EN BASE A PLATINO (CARBOPLATINO Y PACLITAXEL O GEMCITABINA Y CISPLATINO) Y SU USO NO ES RECOMENDADO EN ESE MARCO. CANCER PANCREATICO. ERLOTINIB EN COMBINACION CON GEMCITABINA ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CANCER PANCREATICO METASTASICO, NO EXTIRPABLE O LOCALMENTE AVANZADO.

Concentración/es: 150 mg DE ERLOTINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

§ Genérico/s: ERLOTINIB 150 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6 mg, LACTOSA 66.75 mg, TALCO 1.8 mg, DIOXIDO DE TITANIO 2.025 mg, POLIETILENGLICOL 3.6 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 17.325 mg, CROSCARMELOSA SODICA 24 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 178.0998 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 4.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC/PVDC CON PROTECCIÓN UV.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

7



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

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

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL; TEMPERATURA
ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a ASOFARMA S.A.I.C. el Certificado N° **57065**, en la Ciudad
de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **25 MAR 2013** de _____,
siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

11779


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.