

## DISPOSICIÓN N° 2155



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

BUENOS AIRES, 12 DE MARZO DE 2015.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000286-13-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

### CONSIDERANDO:

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

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

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

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



## DISPOSICIÓN N° 2155



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

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

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

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

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

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello,

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

DISPONE:

## DISPOSICIÓN N° 2155



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma INGERICS SA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial ERLIC 150 y nombre/s genérico/s ERLLOTINIB, la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION03.PDF - 03/12/2014 09:19:23, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION05.PDF - 03/12/2014 09:19:23, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF - 17/12/2014 08:45:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION05.PDF - 22/12/2014 08:15:56.

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

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación



## DISPOSICIÓN N° 2155



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

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

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000286-13-4



LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.

## INFORMACION PARA PACIENTES

**ERLIC 150**

**ERLOTINIB CLORHIDRATO**

Comprimidos recubiertos

150 mg

Industria Argentina

Venta Bajo receta Archivada

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

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

Contenido del prospecto:

1. Qué es Elic 150 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar Elic 150
3. Cómo tomar Elic 150
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Elic 150

## 6. Contenido del envase e información adicional

### 1. Qué es Erlic 150 y para qué se utiliza

Erlic 150 contiene el principio activo erlotinib. Erlic 150 es un medicamento utilizado para tratar el cáncer y actúa impidiendo la actividad de una proteína llamada receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Se sabe que esta proteína está implicada en el crecimiento y propagación de las células tumorales.

Erlic 150 está indicado para adultos. Le pueden recetar este medicamento si padece cáncer de pulmón no microcítico en un estado avanzado. Se lo pueden recetar como tratamiento inicial, si sus células cancerígenas presentan mutaciones específicas en el EGFR. Se lo pueden recetar, si su enfermedad no ha cambiado mucho tras la quimioterapia inicial, o si la quimioterapia anterior no ha ayudado a frenar su enfermedad.

### 2. Qué necesita saber antes de tomar Erlic 150

No tome Erlic 150:

- si es alérgico a erlotinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento

Advertencias y precauciones:

- si está tomando otros medicamentos que pueden aumentar o disminuir la cantidad de erlotinib en su sangre o influir en su efecto (por ejemplo, antifúngicos como ketoconazol, inhibidores de la proteasa, eritromicina, claritromicina, fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, rifampicina, ciprofloxacino, omeprazol, ranitidina, Hipérico (Hierba de San Juan) o inhibidores del proteasoma), consulte a su médico.

En algunos casos, estos medicamentos pueden disminuir la eficacia o aumentar los efectos adversos de Erlic 150 y, por tanto, su médico necesitaría ajustar su tratamiento.

Su médico debe evitar tratarle con estos medicamentos mientras esté tomando Erlic 150.

- si toma anticoagulantes (medicamentos que ayudan a prevenir la aparición de trombos o coágulos, por ej. warfarina) ya que Erlic 150 puede hacerle más propenso a sufrir hemorragias. Consulte a su médico, él necesitará hacerle algunos análisis de sangre de forma regular.
- si está tomando estatinas (medicamentos que disminuyen el nivel de colesterol en sangre), puesto que Erlic 150 puede aumentar el riesgo de problemas musculares relacionados con la estatina que, en raras ocasiones, pueden llevar a degradación muscular (rabdomiolisis) provocando daño en el riñón, consulte a su médico.

- si usa lentes de contacto y/o tiene antecedentes de problemas en el ojo como ojos muy secos, inflamación de la parte frontal del ojo (cornea) o úlceras que comprenden la parte frontal del ojo, informe a su médico.

Ver también a continuación "Uso de Erlic 150 con otros medicamentos"

Debe comentar a su médico:

- si tiene de pronto dificultad para respirar asociada con tos o fiebre ya que, si es así, su médico puede que tenga que darle otros medicamentos e interrumpir su tratamiento con Erlic 150 .
- si tiene diarrea ya que su médico puede que tenga que darle un antidiarreico (por ejemplo loperamida).
- de forma inmediata en caso de que tenga diarrea persistente o grave, náuseas, pérdida de apetito o vómitos ya que su médico puede que tenga que interrumpir la administración de Erlic 150 y tener que tratarle a usted en el hospital.
- si tiene dolor agudo en el abdomen, ampollas o descamación grave de la piel. Su médico puede tener que interrumpir o poner fin a su tratamiento.
- si presenta empeoramiento o enrojecimiento agudo y dolor en el ojo, mayor lagrimeo, visión borrosa y/o sensibilidad a la luz, por favor informe a su médico o enfermera inmediatamente ya que puede necesitar tratamiento urgente (ver más abajo Posibles Efectos Adversos).
- si también está tomando una estatina y sufre dolor muscular inexplicable, dolor con la palpación, debilidad o calambres. Su médico puede tener que interrumpir o suspender su tratamiento.

Enfermedad del hígado o riñón:

No se sabe si Erlic 150 tiene un efecto diferente en caso de que su hígado o sus riñones no funcionen normalmente. No se recomienda el tratamiento con este medicamento si tiene una enfermedad hepática grave o una enfermedad renal grave.

Trastorno de la glucuronidación, como el síndrome de Gilbert

Si tiene un trastorno de la glucuronidación, como el síndrome de Gilbert, su médico le deberá administrar el tratamiento con Erlic 150 con precaución.

Fumadores

Es recomendable que deje de fumar si está siendo tratado con Erlic 150 ya que fumar puede disminuirla cantidad de este medicamento en la sangre.

#### Niños y adolescentes

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

#### Uso de Erlic 150 con otros medicamentos

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

Toma de Erlic 150 con los alimentos y bebidas: No tome Erlic 150 con alimentos.

#### Embarazo y lactancia

Evite quedarse embarazada mientras tome Erlic 150. Si puede quedarse embarazada, utilice métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante, al menos, las 2 semanas siguientes a la toma del último comprimido de Erlic 150.

Si se queda embarazada mientras toma Erlic 150, informe a su médico inmediatamente ya que él decidirá la conveniencia o no de que continúe con el tratamiento.

No debe dar el pecho a su bebé si está tomando Erlic 150. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

#### Conducción y uso de máquinas

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

#### Hipersensibilidad

Erlic 150 contiene un azúcar llamado lactosa monohidrato. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar Erlic 150.

### 3. Cómo tomar Erlic 150

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.



### Consulte a su médico si tiene dudas.

El comprimido debe tomarse al menos una hora antes o dos horas después de haber ingerido alimentos.

La dosis recomendada es un comprimido de Erlic 150, 150 mg cada día si padece cáncer de pulmón no microcítico.

Si toma más Erlic 150 del que debe, contacte inmediatamente con su médico. Puede que tenga un aumento de los efectos adversos y su médico tenga que interrumpir su tratamiento.

Si olvidó tomar Erlic 150 o si olvida tomar una o más dosis de Erlic 150, contacte tan pronto como pueda con su médico.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si interrumpe el tratamiento con Erlic 150.

Es importante tomar Erlic 150 todos los días y durante todo el tiempo que su médico se lo recete. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Si tiene alguno de los efectos adversos mencionados, contacte con su médico tan pronto como sea posible. En algunos casos, su médico puede que tenga que reducirle la dosis o interrumpir el tratamiento con Erlic 150.

- Diarreas y vómitos (muy frecuentes: puede afectar a más de 1 de cada diez personas). La diarrea grave y persistente puede hacer que se disminuya el potasio en sangre y que se disminuya la función de su riñón, especialmente si usted está siendo tratado con otros tratamientos quimioterápicos al mismo tiempo. En caso de que se le agrave la diarrea o que ésta sea persistente, contacte con su médico inmediatamente ya que su médico puede necesitar que se le administre un tratamiento en el hospital.

- Irritación de los ojos debido a conjuntivitis/queratoconjuntivitis (muy frecuente: puede afectar a más de 1 de cada diez personas) y queratitis (frecuente: puede afectar hasta 1 de cada 10 personas).

- Forma de irritación de los pulmones llamada enfermedad pulmonar intersticial (poco frecuente en pacientes europeos; frecuentes en pacientes de origen japonés: puede afectar hasta 1 de cada 100 personas en Europa y hasta a 1 de cada 10 personas en Japón). Esta enfermedad puede también estar relacionada con el avance natural de su enfermedad y, en algunos casos, puede ser mortal.

Si de pronto tiene síntomas como dificultad para respirar asociada con tos o fiebre, contacte inmediatamente con su médico ya que podría sufrir esta enfermedad. Su médico podría decidir interrumpir permanentemente su tratamiento con Erlic 150.

- Se han observado perforaciones gastrointestinales (poco frecuente: puede afectar hasta 1 de cada 100 personas). Si tiene dolor abdominal intenso informe a su médico. Informe también a su médico si previamente ha tenido una úlcera péptica o enfermedad diverticular, ya que esto puede aumentar el riesgo de sufrir perforaciones gastrointestinales.

- En raros casos se observó fallo hepático (raro: puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas). Si sus análisis de sangre indican cambios graves en su función hepática, su médico puede necesitar interrumpir su tratamiento.

Efectos adversos muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas):· Erupciones que pueden aparecer o empeorar en zonas expuestas al sol. Si se expone al sol, sería aconsejable que utilizara ropa para protegerse y/o usar protección solar (por ejemplo que contenga minerales).

- Infección

- Pérdida de apetito, pérdida de peso

- Depresión

- Dolor de cabeza, sensación de alteración en la piel o entumecimiento en las extremidades

- Dificultad al respirar, tos

- Nauseas

- Irritación de la boca

- Dolor de estómago, indigestión y flatulencia

- Resultados anormales en los análisis de sangre realizados para comprobar la función del hígado.

- Picores, sequedad en la piel y pérdida de pelo

- Cansancio, fiebre, rigidez

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

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

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

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

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

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

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

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

Comunicación de efectos adversos

*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:  
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234\*Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.*

#### 5. Conservación de Erelc 150

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja

La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

#### 6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Erelc 150

· El principio activo de Erelc 150 es erlotinib. Cada comprimido recubierto con película contiene

150 mg de erlotinib (como erlotinib clorhidrato) dependiendo de la dosis.

· Los demás componentes son:

Núcleo del comprimido: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, laurilsulfato sódico, estearato magnésico. Cubierta del comprimido: hipromellosa, hidroxipropil celulosa, dióxido de titanio, macrogol.

### **ERLIC 150**

**Presentaciones:** Comprimidos recubiertos 30 comprimidos para el público en Blisters de Aluminio/ PVC

**Conservación:** Conservar entre 15°C y 30°C. Conservar en su envase original.

**MEDICAMENTO MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MEDICA Y NO PUEDE VOLVER A REPETIRSE DE NO MEDIAR UNA NUEVA RECETA

INGERICS SA

Avda Tte Gral D Alvarez 2574 Ciudad de Buenos Aires

Tel fax 011 45543596 Director Técnico Farm Raúl E Casaubon [www.ingerics.com.ar](http://www.ingerics.com.ar)

Elaborado en Laprida 43 Avellaneda Pcia de Buenos Aires



Logo for digital signature, featuring a stylized face and the text "firma Digital".

LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.



Logo for digital signature, featuring a stylized face and the text "firma Digital".

CASAUBON Leandro  
Representante Legal  
Ingerics SA  
33710094409



Logo for digital signature, featuring a stylized face and the text "firma Digital".

CASAUBON Raúl Enrique  
Director Técnico  
Ingerics SA  
33710094409

## PROYECTO DE PROSPECTO ADJUNTO

### **Erlit 150**

#### **Erlotinib Clorhidrato**

150 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

#### **Fórmula Cualicuantitativa**

Erlit 150 contiene por comprimido 150 mg de erlotinib (como erlotinib clorhidrato), lactosa 103 mg, celulosa microcristalina 132 mg, almidón glicolato de sodio 36.5 mg, lauril sulfato de sodio 4.5 mg, estearato de magnesio 9 mg, Hipromelosa 2208 11.18 mg, Macrogol 6000 5.2 mg, Dióxido de Titanio E 171 0.52 mg.

#### **Acción Terapéutica:**

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico inhibidor de la proteína quinasa.

#### **Acción Farmacológica**

Código ATC L01XE03

#### Mecanismo de acción

Erlotinib es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico / de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1/ (EGFR, también conocido como HER1). Erlotinib inhibe potently la fosforilación intracelular del EGFR. El EGFR se expresa en la superficie de células normales y cancerosas. En modelos no clínicos, la inhibición de la fosfotirosina del EGFR da lugar a que la célula quede en fase de equilibrio y/o conduce a la muerte celular. Las mutaciones del EGFR pueden conducir a la activación constitutiva de rutas de señalización antiapoptóticas y de proliferación. La potente efectividad de erlotinib para bloquear la señal mediada por el EGFR en estos tumores con mutación positiva del EGFR, se atribuye a la

estrecha unión de erlotinib al lugar de unión del ATP en el dominio quinasa mutado del EGFR. Debido al bloqueo de la cascada de señales por debajo del receptor, se detiene la proliferación celular y se induce la muerte celular a través de la ruta intrínseca de apoptosis. Se ha observado regresión tumoral en modelos de ratones con marcada expresión de mutaciones activadoras del EGFR.

### **Eficacia clínica**

- Tratamiento en primera línea para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR.

(Erlotinib administrado en monoterapia):

- Tratamiento de mantenimiento de localmente avanzado o metastásico, con enfermedad estable, tras 4 ciclos de quimio terapia estándar de primera línea, basada en compuestos de platino.

(Erlotinib administrado en monoterapia):

Se ha demostrado la eficacia y la seguridad de Erlotinib como mantenimiento tras una primera línea de quimioterapia, para pacientes con CPNM

Tratamiento de pacientes con Cáncer de Pulmón No Microcítico localmente avanzado metastásico tras fallo, al menos, a un tratamiento quimioterápico anterior. (Erlotinib administrado en monoterapia):

Se ha demostrado la eficacia y la seguridad de Erlotinib para el tratamiento de pacientes con Cáncer de Pulmón No Microcítico localmente avanzado o metastásico tras fallo, al menos, a un tratamiento quimioterápico anterior

### **Propiedades farmacocinéticas**

Absorción: Tras la administración oral, los niveles plasmáticos máximos de erlotinib se obtienen a las 4 horas, aproximadamente, tras dicha administración. En un ensayo con voluntarios sanos se pudo estimar que la biodisponibilidad absoluta es del 59%. La exposición tras una dosis oral puede verse incrementada por los alimentos.

Distribución: Erlotinib tiene un volumen de distribución aparente medio de 232 l y se distribuye

dentro del tejido tumoral en humanos. La unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente de un 95%. Erlotinib se une a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida alfa1

**Biotransformación:** En humanos, erlotinib se metaboliza en el hígado por los citocromos hepáticos, principalmente por el CYP3A4 y en menor medida por el CYP1A2. También contribuye potencialmente al aclaramiento metabólico de erlotinib el metabolismo extrahepático por el CYP3A4 en el intestino, por el CYP1A1 en pulmones y por el CYP1B1 en tejido tumoral. Se han identificado tres rutas metabólicas principales: 1) O-demetilación de cualquiera de las cadenas laterales o de ambas, seguida de la oxidación de los ácidos carboxílicos; 2) oxidación del grupo acetileno, seguida de la hidrólisis del ácido aril carboxílico y 3) hidroxilación aromática del grupofenil-acetileno.

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

**Eliminación:** Erlotinib se excreta predominantemente por las heces en forma de metabolitos (>90%) y una pequeña cantidad de una dosis oral se elimina por vía renal (aproximadamente el 9%).

Menos del 2% de la dosis administrada oralmente se excreta como sustancia sin alterar.

El aclaramiento aparente medio de 4,47 l/hora con una mediana de semivida de 36,2 horas. Por lo tanto, el tiempo en alcanzar la concentración plasmática en equilibrio se espera que sea de 7-8 días aproximadamente.

**Farmacocinética en poblaciones especiales:**

En base a los análisis farmacocinéticos poblacionales, no se ha observado relación clínicamente significativa entre el aclaramiento aparente predicho y la edad, peso, sexo y raza del paciente. Los factores de los pacientes que se correlacionaban con la farmacocinética de erlotinib fueron la bilirrubina total sérica, la glicoproteína ácida alfa1 y fumar en la actualidad. Las concentraciones séricas elevadas de bilirrubina total y las concentraciones de glicoproteína ácida alfa1 se asociaron



con una reducción del aclaramiento de erlotinib. No está clara la relevancia clínica de estas diferencias.

#### Fumadores

Los fumadores tuvieron un índice incrementado de aclaramiento de erlotinib. La media geométrica de la C<sub>max</sub> fue 1056 ng/mL en no fumadores y 689 ng/mL en fumadores con una proporción media de fumadores versus no fumadores del 65.2%. La media geométrica del AUC 0-inf fue 18726 ng·h/mL en los no fumadores y 6718 ng·h/mL en los fumadores con una proporción media del 35.9%. La media geométrica de la C<sub>24h</sub> fue 288 ng/mL en no fumadores y 34.8 ng/mL en fumadores con una proporción media del 12.1%.

En base a los resultados de estudios farmacocinéticos, se debe aconsejar a los fumadores que dejen de fumar mientras estén en tratamiento con Erlin 150, ya que, de lo contrario, las concentraciones plasmáticas podrían verse reducidas.

#### Opioides

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

Población pediátrica: no se han realizado estudios específicos en pacientes pediátricos.

Población anciana: no se han realizado estudios específicos en pacientes ancianos.

Insuficiencia hepática: Erlotinib se aclara principalmente en el hígado. En pacientes con tumores sólidos y con insuficiencia hepática moderada (valor Child-Pugh 7-9) la media geométrica del AUC y la C<sub>max</sub> de erlotinib fue 27000 ng·h/mL y 805 ng/mL, respectivamente, en comparación con 29300 ng·h/mL y 1090 ng/mL en pacientes con buena función hepática incluyendo pacientes con cáncer de hígado primario o metástasis hepáticas. Aunque la C<sub>max</sub> fue más baja de forma estadísticamente significativa en pacientes con insuficiencia hepática moderada, se consideró que esta diferencia no era clínicamente relevante. No hay datos disponibles respecto a la influencia de la disfunción hepática grave en la farmacocinética de erlotinib. En análisis farmacocinéticos poblacionales, el aumento de las concentraciones séricas de la bilirrubina total se asoció con un índice de aclaramiento de erlotinib más lento.

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

### **Indicaciones terapéuticas**

#### Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM):

Erlc 150 está indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR. Erlc 150 también está indicado en monoterapia como tratamiento de mantenimiento en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, con enfermedad estable, tras 4 ciclos de quimioterapia estándar de primera línea, basada en compuestos de platino.

Erlc 150 también está indicado en el tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico tras fallo, al menos, a un tratamiento quimioterápico anterior. Se deberían considerar los factores asociados con el aumento de la supervivencia cuando se prescriba Erlotinib.

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

#### **Posología y forma de administración**

El tratamiento con Erlc 150 debe ser supervisado por un especialista con experiencia en el empleo de

terapias anti-cancerosas.

Pacientes con Cáncer de Pulmón No Microcítico:

Se debe llevar a cabo el test de la mutación de EGFR antes de iniciar el tratamiento con Erlic 150 en pacientes con CPNM avanzado o metastásico, que no han sido tratados previamente con quimioterapia.

La dosis diaria recomendada de Erlic 150 es 150 mg administrada al menos una hora antes o dos después de la ingestión de alimentos.

Pacientes con insuficiencia hepática: Erlotinib se elimina por metabolismo hepático y excreción biliar. Aunque la exposición a erlotinib fue similar en pacientes con insuficiencia hepática moderada (valor Child-Pugh 7-9) en comparación con la de pacientes con buena función hepática, deberá tenerse precaución cuando se administre Erlic 150 a pacientes con insuficiencia hepática. Si aparecen reacciones adversas graves, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o interrumpir la administración de Erlic 150. La seguridad y eficacia de erlotinib no ha sido estudiada en pacientes con disfunción hepática grave (AST/SGOT y ALT/SGPT > 5x ULN). No se recomienda usar Erlic 150 en pacientes con disfunción hepática grave

Pacientes con insuficiencia renal: La seguridad y eficacia de erlotinib no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal (concentración sérica de creatinina > 1,5 veces el límite superior normal). En base a los datos farmacocinéticos, no parece necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal media o moderada. No se recomienda el uso de Erlic 150 en pacientes con insuficiencia renal grave.

Población pediátrica: no se ha establecido la seguridad y eficacia de erlotinib en pacientes menores de 18 años. No está recomendado el uso de Erlic 150 en pacientes pediátricos.

Fumadores: Se ha demostrado que fumar cigarrillos reduce la exposición a erlotinib en un 50-60%. La dosis máxima tolerada de Erlic 150 en pacientes fumadores activos con CPNM fue de 300 mg. No se ha establecido la eficacia y seguridad a largo plazo de dosis mayores a las dosis iniciales

recomendadas en pacientes que continúan fumando cigarrillos . Por lo tanto se debe recomendar a los fumadores activos que dejen de fumar ya que las concentraciones plasmáticas de erlotinib en fumadores se reducen respecto a las que presentan los no fumadores.

### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a erlotinib o a alguno de los excipientes  
Embarazo

### **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Advertencias

Casos raros de neuropatía intersticial (ILD) algunos con desenlace fatal han sido reportados en pacientes tratados con Erlotinib Clorhidrato por cáncer pulmonar a células no pequeñas.

Dentro de estos episodios se incluyen neumonitis, neumonitis por radiación, por hipersensibilidad, neumonía intersticial, bronquiolitis obliterante, fibrosis pulmonar, síndrome de insuficiencia respiratorio aguda e infiltración pulmonar. En los casos de cáncer pulmonar, los episodios de iLD se asociaban a factores que confundían el diagnóstico tal con quimioterapia anterior o concomitante, radioterapia previa, neuropatía del parénquima pulmonar preexistente, neuropatía metastásica o infecciones pulmonares.

En el caso que se produzca la aparición de nuevos síntomas respiratorios agudos o el mejoramiento inexplicable de estos síntomas, tales como disnea, tos y fiebre se debe interrumpir El tratamiento hasta que se defina el diagnóstico con precisión. De diagnosticas en una neumopatía intersticial debe suspenderse la administración de este medicamento

#### Evaluación del estado mutacional del EGFR

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

Fumadores:

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

Enfermedad pulmonar intersticial:

Se han observado casos poco frecuentes de reacciones semejantes a enfermedad pulmonar intersticial (EPI), incluyendo fallecimientos, en pacientes que fueron tratados con Erlotinib para el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM).

Los diagnósticos realizados en los pacientes en los que hubo sospecha de que tuvieran reacciones semejantes a EPI incluyeron: neumonitis, neumonitis causada por radiación, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial, enfermedad pulmonar intersticial, bronquiolitis obliterante, fibrosis pulmonar, Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (ARDS), alveolitis e infiltración pulmonar. Los síntomas se presentaron en un intervalo que fue desde unos pocos días tras iniciar la terapia con Erlotinib hasta varios meses desde el inicio de ésta. Se dieron frecuentemente factores que pudieron contribuir o confundir el diagnóstico como pueden ser la quimioterapia concomitante o previa, radioterapia previa, enfermedad parenquimal pulmonar preexistente, enfermedad pulmonar metastásica o infecciones pulmonares. Se observó una mayor incidencia de EPI entre los pacientes de origen japonés (aproximadamente el 5% con una tasa de mortalidad del 1,5%).

En pacientes que presenten un comienzo agudo de síntomas pulmonares inexplicables, nuevos y/o progresivos, tales como disnea, tos y fiebre, se debe interrumpir la terapia hasta que se realice una evaluación diagnóstica. Los pacientes tratados con erlotinib y gemcitabina en combinación deberían ser monitorizados cuidadosamente por la posibilidad de desarrollar toxicidad semejante a Enfermedad pulmonar intersticial: Si se diagnostica, se debe suspender el tratamiento e iniciar el tratamiento apropiado necesario.

Diarrea, deshidratación, desequilibrio hidroelectrolítico e insuficiencia renal

Se ha observado diarrea (incluyendo casos muy raros con resultado de muerte) en aproximadamente el 50% de los pacientes en tratamiento con Eric 150.

La diarrea moderada o grave debe ser tratada con, por ejemplo, loperamida. En algunos casos, puede ser necesaria una reducción de la dosis.

En el caso de presentarse diarrea grave o persistente, náuseas, anorexia o vómitos asociados a deshidratación, el tratamiento con Erlc 150 debe ser interrumpido y deben tomarse las medidas apropiadas para tratar la deshidratación.

En raros casos, se ha observado hipopotasemia y fallo renal (incluidos fallecimientos). Algunos casos fueron secundarios a deshidratación grave debida a diarrea, vómitos y/o anorexia, mientras que otros fueron confundidos con la quimioterapia concomitante. La terapia con Erlc 150 deberá interrumpirse y se deberán adoptar medidas apropiadas para rehidratar por vía intravenosa a los pacientes en muchos casos de diarrea grave o persistente, o en casos que provoquen deshidratación, especialmente en grupos de pacientes con factores de riesgo agravantes (especialmente quimioterapia y otra medicación concomitante, síntomas o enfermedades u otras situaciones que pudieran predisponer, incluyendo la edad avanzada). Además, en los pacientes con riesgo de deshidratación, se deberá monitorizar la función renal y la determinación de electrolitos en suero, incluyendo el potasio.

#### Hepatitis, fallo hepático

Durante el uso de Erlotinib se han notificado casos raros de fallo hepático (incluidos fallecimientos).

Entre los factores de confusión se ha incluido la existencia previa de enfermedad hepática o medicación concomitante hepatotóxica. Por lo tanto, en estos pacientes, se debe considerar la realización de un examen de la función hepática de forma periódica. El tratamiento con Erlc 150 debe interrumpirse si hay cambios graves en la función hepática. No se recomienda el uso de Erlc 150 en pacientes con disfunción hepática grave.

#### Perforación gastrointestinal

Se ha observado con poca frecuencia que los pacientes en tratamiento con Erlotinib tienen un mayor riesgo de aparición de perforación gastrointestinal (incluyendo algunos casos con resultado de muerte). El riesgo es mayor en los pacientes que reciben de forma concomitante agentes antiangiogénicos, corticosteroides, AINEs y/o quimioterapia basada en taxanos, o que tengan

antecedentes de úlcera péptica o enfermedad diverticular. El tratamiento con Erlc 150 debe suspenderse permanentemente en aquellos pacientes en los que aparezca perforación gastrointestinal.

**Trastornos vesiculares y exfoliativos de la piel**

Se han notificado casos de alteraciones vesiculares, ampollas y exfoliativas en la piel, incluyendo casos muy raros indicativos del síndrome de Stevens-Johnson/Necrolisis epidérmica tóxica, que en algunos casos fueron mortales. . El tratamiento con Erlc debe interrumpirse o suspenderse si en el paciente aparecen vesículas, ampollas o exfoliación de carácter grave. Los pacientes con trastornos vesiculares y exfoliativos de la piel, se deben hacer la prueba de infecciones de la piel y ser tratados de acuerdo con las directrices locales.

**Trastornos oculares**

Los pacientes que presenten signos y síntomas indicadores de queratitis, como una agudización o empeoramiento de: inflamación ocular, lagrimeo, fotosensibilidad ocular, visión borrosa, dolor ocular y/o ojos enrojecidos, deben ser remitidos inmediatamente a un especialista en oftalmología. Si el diagnóstico de queratitis ulcerativa se confirma, el tratamiento con Erlotinib debe ser interrumpido o suspendido. Si se diagnostica queratitis, se deben evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos de continuar con el tratamiento. Erlc 150 debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa u ojo seco grave. El uso de lentes de contacto también es un factor de riesgo para la queratitis y ulceración. Durante el uso de Erlotinib se han notificado casos muy raros de ulceración o perforación de la córnea.

**Interacciones con otros medicamentos:**

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

**Otras formas de interacción:**

Erlotinib se caracteriza por una disminución de su solubilidad a un pH superior a 5. Los medicamentos que modifican el pH del tracto Gastro-Intestinal (GI) superior, como los inhibidores de la bomba de protones, antagonistas H<sub>2</sub> y antiácidos, pueden alterar la solubilidad de erlotinib y, por lo tanto, su biodisponibilidad. No es probable que un aumento de la dosis de Erlic 150 cuando se co-administre con tales agentes compense la pérdida de exposición.

Deberá evitarse la combinación de erlotinib con inhibidores de la bomba de protones. Se desconocen los efectos de la administración concomitante de erlotinib con antagonistas H<sub>2</sub> y antiácidos; no obstante, es probable que se reduzca su biodisponibilidad. Por consiguiente, deberá evitarse la administración concomitante de estas combinaciones. Si se considera necesario el uso de antiácidos durante el tratamiento con Erlic 150, deberían tomarse al menos 4 horas antes ó 2 horas después de la dosis diaria de Erlic 150.

#### 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.

#### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

#### Erlotinib y otros sustratos del CYP

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

Se desconoce la relevancia fisiológica de la fuerte inhibición del CYP1A1 debido a que la expresión de CYP1A1 es muy limitada en tejidos humanos.

#### Ciprofloxacina

Cuando erlotinib se coadministró con ciprofloxacino, un inhibidor moderado del CYP1A2, la exposición a erlotinib [AUC] aumentó significativamente un 39%, aunque no produjo ningún cambio



estadísticamente significativo en  $C_{m\acute{a}x}$ . Del mismo modo, la exposici3n al metabolito activo aument3 alredero de un 60% y un 48% para AUC y  $C_{m\acute{a}x}$ , respectivamente. No se ha determinado la relevancia cl3nica de este aumento. Debe tenerse precauci3n cuando ciprofloxacino o inhibidores potentes del CYP1A2 (por ej. fluvoxamina) se combinen con erlotinib. Si se observan reacciones adversas relacionadas con erlotinib, la dosis de erlotinib puede reducirse.

#### Sustratos protot3picos del CYP3A4

El tratamiento previo o la co-administraci3n de Erlotinib no altera el aclaramiento de midazolam y eritromicina, sustratos protot3picos del CYP3A4, pero parece que disminuy3 la biodisponibilidad oral del midazolam hasta el 24%.

Erlotinib no afecta la farmacocin3tica de paclitaxel, sustrato del CYP3A4/2C8, al ser administrado concomitantemente. Por tanto, las interacciones significativas con el aclaramiento de otros sustratos del CYP3A4 son improbables.

La inhibici3n de la glucuronidaci3n puede provocar interacciones con medicamentos que son sustratos de UGT1A1 y que s3lo se eliminan por esta v3a. Los pacientes con bajos niveles de expresi3n de UGT1A1 o alteraciones gen3ticas de la glucuronidaci3n (por ej. enfermedad de Gilbert) pueden tener un aumento de la concentraci3n de bilirrubina en suero y deben ser tratados con precauci3n.

En humanos, erlotinib es metabolizado en el h3gado por los citocromos hep3ticos, principalmente por CYP3A4 y en menor medida por CYP1A2. Tamb3n contribuye potencialmente al aclaramiento metab3lico de erlotinib, el metabolismo extrahep3tico por CYP3A4 en el intestino, CYP1A1 en pulmones y CYP1B1 en tejido tumoral. Pueden darse interacciones potenciales con sustancias activas que se metabolicen por esas enzimas o sean inhibidores o inductores de dichas enzimas.

#### Inhibidores potentes de la actividad del CYP3A4

Los inhibidores potentes de la actividad del CYP3A4 disminuyen el metabolismo de erlotinib y aumentan la concentraci3n plasm3tica de erlotinib. El uso concomitante de erlotinib con ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, conduce a un aumento de la exposici3n a erlotinib. Debe tenerse precauci3n cuando se combine erlotinib con un inhibidor potente del CYP3A4, como por ej. antif3ngicos azoles (como ketoconazol, itraconazol, voriconazol), inhibidores de la proteasa,

eritromicina o claritromicina. Si es necesario se deberá reducir la dosis de erlotinib, particularmente si se observa toxicidad.

Los inductores potentes de la actividad del CYP3A4 aumentan el metabolismo de erlotinib y disminuyen significativamente las concentraciones plasmáticas de erlotinib. El uso concomitante de erlotinib y rifamicina, un inductor potente del CYP3A4, produce una disminución de la mediana del AUC de erlotinib. Por lo tanto, debe evitarse la coadministración de Erlic 150 con inductores del CYP3A4. Se debe considerar un aumento en la dosis hasta 300 mg en pacientes que requieren tratamiento concomitante de Erlotinib con inductores potentes del CYP3A4 tales como rifampicina, siempre que su seguridad sea monitorizada estrechamente (incluyendo la función renal y hepática y los electrolitos séricos), y si ésta se tolera bien durante más de dos semanas, se podría considerar un aumento a 450 mg con una monitorización estrecha de seguridad. También puede darse una exposición reducida con otros inductores como por ej. fenitoína, carbamazepina, barbitúricos o Hipérico (*hypericum perforatum*, hierba de San Juan). Debe tenerse precaución cuando estas sustancias activas se combinen con erlotinib. Cuando sea posible, se deben considerar tratamientos alternativos evitando los inductores potentes de la actividad del CYP3A4.

#### Erlotinib y anticoagulantes derivados de la cumarina

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

#### Erlotinib y estatinas

La combinación de Erlic 150 y una estatina puede aumentar el riesgo de miopatía inducida por estatinas, incluyendo rhabdomiolisis, que fue observada de forma rara.

#### Erlotinib y fumadores

Los resultados de un estudio de interacción farmacocinética indicaron que existe una reducción

significativa en el AUC inf, Cmax y en la concentración plasmática a las 24 horas de 2,8-, 1,5- y 9- veces, respectivamente, tras la administración de Erlic 150 en fumadores en comparación con no fumadores. Por tanto, se debería aconsejar a los pacientes fumadores que dejen de fumar lo antes posible antes de iniciar el tratamiento con Erlic 150, puesto que, de lo contrario, la concentración plasmática de erlotinib será más reducida. El efecto clínico de la disminución de dicha exposición no ha sido evaluado de forma determinante pero es probable que sea clínicamente significativo.

#### Erlotinib e inhibidores de la P-glicoproteína

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

#### Erlotinib y medicamentos que alteran el pH

Erlotinib se caracteriza por una disminución de su solubilidad a un pH superior a 5. Los medicamentos que alteran el pH del tracto Gastro-Intestinal (GI) superior pueden alterar la solubilidad de erlotinib y por lo tanto su biodisponibilidad. La coadministración de erlotinib con omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones (IBP), disminuyó la exposición [AUC] y la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) de erlotinib

No hubo cambio alguno del T<sub>máx</sub> o de la vida media. La administración concomitante de Erlotinib con 300 mg de ranitidina, un antagonista de los receptores H<sub>2</sub>, disminuye la exposición de erlotinib [AUC] y las concentraciones máximas [C<sub>max</sub>].

No es probable que un aumento de la dosis de Erlotinib cuando se coadministre con tales agentes compense esta pérdida de exposición.

No se ha investigado el efecto de antiácidos sobre la absorción de erlotinib pero la absorción puede verse afectada produciendo una disminución de los niveles plasmáticos.

En resumen, deberá evitarse la combinación de erlotinib con inhibidores de la bomba de protones.

Si se considera necesario el uso de antiácidos durante el tratamiento con Erlic 150, deberían

tomarse al menos 4 horas antes ó 2 horas después de la dosis diaria de Erlic. Si se considera necesario el uso de ranitidina, ésta debe administrarse de forma escalonada, es decir, se debe tomar Erlic 150 al menos 2 horas antes ó 10 horas después de la dosis de ranitidina.

#### Erlotinib y Carboplatino/Paclitaxel

Erlotinib incrementa las concentraciones de platino.

Aunque es estadísticamente significativa, la magnitud de esta diferencia no se considera que sea clínicamente relevante. En la práctica clínica puede haber otros factores que produzcan un aumento en la exposición al carboplatino como el trastorno renal. No hubo efectos significativos de carboplatino o paclitaxel en la farmacocinética de erlotinib.

#### Erlotinib y Capecitabina

Capecitabina puede incrementar la concentración de erlotinib. Al administrar erlotinib en combinación con capecitabina, se produjo un aumento estadísticamente significativo en la AUC de erlotinib y un aumento incierto en la Cmax en comparación con los valores observados en otro estudio en el cual se administró erlotinib como único agente. No hubo efectos significativos de erlotinib en la farmacocinética de capecitabina.

#### Erlotinib e inhibidores del proteasoma

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

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

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

#### Mujeres en edad fértil

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con Erlc 150.

Deberán emplearse métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante al menos las 2 semanas siguientes a su terminación. Sólo se continuará el tratamiento en mujeres embarazadas si el beneficio potencial para la madre supera al riesgo para el feto.

#### Lactancia

Se desconoce si erlotinib se excreta en la leche humana. Se debe desaconsejar a las madres la lactancia materna mientras sean tratadas con Erlc 150 por el daño potencial que se pueda causar al niño.

#### Fertilidad

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

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

#### **Reacciones adversas**

##### Cáncer de pulmón no microcítico (Erlc 150 administrado en monoterapia):

Las reacciones adversas al medicamento observadas más frecuentemente fueron rash y diarrea . La mayoría fueron de gravedad grado medio y no necesitaron intervención. Se observaron rash y diarrea en pacientes tratados con Erlotinib

Generalmente, la aparición de rash se manifiesta en forma de una erupción eritematosa y

papulopustular leve o moderada, que puede producirse o empeorar en las zonas expuestas al sol. Sería aconsejable que los pacientes expuestos al sol usen ropa para protegerse y/o protección solar (porejemplo que contenga minerales).

Los efectos adversos que se pueden dar **muy frecuentemente** (es decir, se dan en más de 1 de cada 10 pacientes) son: sarpullido y diarrea, así como picores, sequedad de piel, pérdida de pelo, irritación de los ojos debido a conjuntivitis/queratoconjuntivitis, pérdida de apetito, pérdida de peso, náuseas, vómitos, irritación de la boca, dolor de estómago, indigestión, flatulencia, cansancio, fiebre, escalofríos, dificultad para respirar, tos, infección, dolor de cabeza, sensibilidad de la piel alterada o parálisis en las extremidades, depresión y resultados anormales en los análisis de sangre realizados para comprobar la función del hígado.

La diarrea grave o persistente puede hacer que se disminuya el potasio en sangre y que falle el riñón, especialmente si usted está siendo tratado con otros tratamientos quimioterápicos al mismo tiempo.

Los efectos adversos que se pueden dar **frecuentemente** (se dan en menos de 1 de cada 10 pacientes) son: hemorragias en el estómago o en el intestino y sangrado de nariz e irritación de los ojos debido a queratitis.

Se puede dar un efecto adverso poco frecuente (se dan en menos de 1 de cada 100 pacientes) que es una forma rara de irritación de los pulmones llamada enfermedad pulmonar intersticial, la cual puede también estar relacionada con el avance natural de su enfermedad y, en algunos casos, puede ser mortal.

Resumen de Reacciones Adversas por grupo de frecuencia

Sistema Corporal	Muy frecuente (≥1/10)	Frecuente (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuente (≥1/1000 a <1/100)	Raros (≥1/10000 a <1/1000)	Muy raros (<1/10000)
Trastornos oculares		Queratitis Conjuntivitis	Cambios en las pestañas		Perforación de la córnea.  Úlceración de la córnea  Uveitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Epistaxis  Enfermedad pulmonar intersticial grave (EPI)			
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Hemorragias gastrointestinales	Perforación gastrointestinal		
Trastornos hepatobiliares	Anormalidades en las función hepática			Fallo hepático	

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Alopecia Piel seca Paroniquia Foliculitis Acné/Dermatitis acneiforme Grietas en la piel	Hirsutismo Cambios en las cejas Uñas quebradizas y sueltas Reacciones cutáneas leves como hiperpigmentación	Síndrome Eritrodisestesia palmo-plantar	Síndrome de stevens Jonson/necrólisis epidérmica tóxica.
--	--	--	--	---	--

#### Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos debidos a dosis crónicas observados en al menos una especie animal o estudio incluyeron efectos en la cornea (atrofia, ulceración), piel (degeneración folicular e inflamación, enrojecimiento y alopecia), ovarios (atrofia), hígado (necrosis hepática), riñón (necrosis papilar renal y dilatación tubular), y tracto gastrointestinal (vaciado gástrico retardado y diarrea). Los parámetros de las células rojas sanguíneas disminuyeron y las células blancas sanguíneas, principalmente neutrófilos, aumentaron. Hubo aumentos en ALT, AST y bilirrubina relacionados con el tratamiento. Estos hallazgos se observaron para exposiciones muy por debajo de exposiciones clínicamente relevantes. En base al mecanismo de acción, erlotinib puede ser potencialmente teratogénico. Los datos obtenidos en pruebas de toxicidad reproductiva realizadas a ratas y conejos a dosis cercanas a la dosis máxima tolerada y/o maternoalmente tóxicas mostraron toxicidad reproductiva (embriotoxicidad en ratas, reabsorción del embrión y toxicidad fetal en conejos) y de desarrollo (disminución en el crecimiento de las crías y en la supervivencia en ratas) pero no resultó teratogénico y no dañó la fertilidad. Estos hallazgos fueron observados a exposiciones clínicamente relevantes. El resultado de estudios de genotoxicidad convencionales con erlotinib fue negativo. Los resultados de carcinogenicidad realizados con erlotinib durante dos años en ratas y ratones expuestos hasta dosis superiores a la exposición terapéutica en humanos (hasta 2 veces y 10 veces más altas, respectivamente, basado en la Cmax y/o AUC) fueron negativos.



En ratas se ha observado una reacción fototóxica media en la piel tras irradiación UV.

### **Sobredosis**

#### **Síntomas**

Se han administrado dosis orales únicas de Erlotinib de hasta 1.000 mg en sujetos sanos y hasta 1.600 mg en pacientes con cáncer y éstas se toleraron bien. Las dosis repetidas de 200 mg dos veces al día administradas a sujetos sanos fueron mal toleradas tras sólo unos pocos días de tratamiento. En base a los datos derivados de estos ensayos, por encima de la dosis recomendada podrían darse reacciones adversas graves tales como diarrea, rash y un posible aumento de la actividad de las aminotransferasas hepáticas.

#### **Tratamiento**

En caso de que exista sospecha de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con Eric 150 e iniciar un tratamiento sintomático.

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

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

Hospital A. Posadas: Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777 – 0800-333-0160

### **Comunicación de efectos adversos**

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

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

### **Conservación**

Conservar entre 15°C y 30 °C en su estuche original protegido de la luz.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el embalaje,

blister La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Blister: Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad

**ERLIC 150**

**Presentaciones:** Comprimidos recubiertos por 30 comprimidos para venta al público en Blisters de Aluminio/ PVC

**MEDICAMENTO MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

*ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MEDICA Y NO PUEDE VOLVER A REPETIRSE DE NO MEDIAR UNA NUEVA RECETA*

INGERICS SA

Avda Tte Gral D Alvarez 2574 Ciudad de Buenos Aires

Tel fax 011 45543596 Director Técnico Farm Raúl E Casaubon [www.ingerics.com.ar](http://www.ingerics.com.ar)

Elaborado en Laprida 43 Avellaneda Pcia de Buenos Aires



LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.



CASAUBON Leandro  
Representante Legal  
Ingerics SA  
33710094409



CASAUBON Raúl Enrique  
Director Técnico  
Ingerics SA  
33710094409



**PROYECTO DE ENVASE PRIMARIO**

**INGERIC SA**

**ERLIC 150**

**ERLOTINIB CLORHIDRATO**

Comprimidos recubiertos

150 mg

Industria Argentina

Venta Bajo receta Archivada

Lote

Vencimiento



*firma  
Digital*

CASUBON Raúl Enrique  
Director Técnico  
Ingerics SA  
33710094409



*firma  
Digital*

CASUBON Leandro  
Representante Legal  
Ingerics SA  
33710094409



*firma  
Digital*

LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.

**PROYECTO DE ENVASE SECUNDARIO**

**ERLIC 150**

**ERLOTINIB CLORHIDRATO**

Comprimidos recubiertos

150 mg

Industria Argentina

Venta Bajo receta Archivada

Lote

Vencimiento

Código de Barras

**ERLIC 150 contiene:** Erlotinib Clorhidrato 150 mg, lactosa 103 mg, celulosa microcristalina 132 mg, almidon glicolato de sodio 36.5 mg, lauril sulfato de sodio 4.5 mg, estearato de magnesio 9 mg. Opadry Blanco 26 mg

**Presentaciones**

Comprimidos recubiertos por 30 comprimidos para venta al publico

**Conservación:** Entre 15°C y 30°C. Conservar en su envase original.

**MEDICAMENTO MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

*ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MEDICA Y NO PUEDE VOLVER A REPETIRSE DE NO MEDIAR UNA NUEVA RECETA*

INGERICS SA

Avda Tte Gral D Alvarez 2574 Ciudad de Buenos Aires

Tel fax 011 45543596 Director Técnico Farm Raúl E Casaubon [www.ingerics.com.ar](http://www.ingerics.com.ar)

Elaborado en Laprida 43 Avellaneda Pcia de Buenos Aires



*Firma Digital*

CASaubON Leandro  
Representante Legal  
Ingerics SA  
33710094409

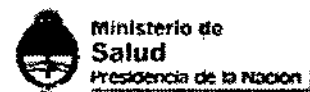


*Firma Digital*

CASaubON Raúl Enrique  
Director Técnico  
Ingerics SA  
33710094409



LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.



25 de Marzo de 2015

**DISPOSICIÓN N° 2155**

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

**CERTIFICADO N° 57647**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000286-13-4**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
ERLOTINIB 150 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	634039

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480

INAME  
Av. C. B. de los  
Estados Unidos 25

INAL  
Estados Unidos 25

Edificio Central  
Av. de Mayo 859



SIERRAS Roberto Daniel  
Director de Gestión de  
Información Técnica  
Administración Nacional de la  
ANMAT  
A.N.M.A.T.





Buenos Aires, 12 DE MARZO DE 2015.-

DISPOSICIÓN N° 2155

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 57647

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

### 1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: INGERICS SA

N° de Legajo de la empresa: 7397

### 2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ERLIC 150

Nombre Genérico (IFA/s): ERLOTINIB

Concentración: 150 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

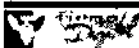
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Céspedes 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 75  
(C1101AAA), CABA

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



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

ERLOTINIB 150 mg

**Excipiente (s)**

LACTOSA MONOHIDRATO 103 mg NÚCLEO  
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 200) 132 mg NÚCLEO  
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 36,5 mg NÚCLEO  
LAURIL SULFATO DE SODIO ANHIDRO 4,5 mg NÚCLEO  
ESTEARATO DE MAGNESIO F.E.U. 9 mg NÚCLEO  
HIPROMELOSA 2208 11,18 mg CUBIERTA 1  
MACROGOL 6000 5,2 mg CUBIERTA 1  
DIOXIDO DE TITANIO E 171 0,52 mg CUBIERTA 1

Solventes: No corresponde

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC

Contenido por envase primario: BLISTER POR 10 UNIDADES

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: PRESENTACION 30 COMPRIMIDOS: 3 BLSTER POR 10 UNIDADES CADA UNO POR ENVASE SECUNDARIO

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

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

**Tecnología Médica**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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





Código ATC: L01XE03

Clasificación farmacológica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR, también está indicado en monoterapia como tratamiento de mantenimiento en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, con enfermedad estable, tras 4 ciclos de quimioterapia estándar de primera línea, basada en compuestos de platino. Está indicado en el tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico tras fallo, al menos, a un tratamiento quimioterápico anterior.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	2860/06	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	2860/06	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1254AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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



Ministerio de  
Salud  
Presidencia de la Nación

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	2860/06	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
---------------------------------	---------	------------	---------------------------------	------------------------

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

Expediente Nº: 1-0047-0001-000286-13-4



LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1254AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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

