



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-117810205-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-117810205-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TIRLEB 25 - TIRLEB 100 - TIRLEB 150 / ERLLOTINIB (COMO CLORHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ERLLOTINIB 25 mg, 100 mg y 150 mg (como erlotinib clorhidrato 27,32 mg, 109,28 mg y 163,92 mg); aprobada por Certificado N° 57.821.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello:

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

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO LKM S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TIRLEB 25 - TIRLEB 100 - TIRLEB 150 / ERLLOTINIB (COMO CLORHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ERLLOTINIB 25 mg, 100 mg y 150 mg (como erlotinib clorhidrato 27,32 mg, 109,28 mg y 163,92 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento

IF-2023-131798896-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.821, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-117810205-APN-DGA#ANMAT

Js

Mbv

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.11.28 06:06:17 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.28 06:06:20 -03:00

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

TIRLEB 25

TIRLEB 100

TIRLEB 150

ERLOTINIB 25 mg, 100 mg y 150 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de TIRLEB 25 contiene:

Erlotinib (como Clorhidrato)	25,00 mg
Lactosa Monohidrato	19,28 mg
Celulosa Microcristalina	25,00 mg
Almidón Glicolato Sódico	6,40 mg
Lauril Sulfato de Sodio	0,80 mg
Estearato de Magnesio	1,20 mg
Opadry HPII	2,40 mg

Cada comprimido recubierto de TIRLEB 100 contiene:

Erlotinib (como Clorhidrato)	100,00 mg
Lactosa Monohidrato	77,12 mg
Celulosa Microcristalina	100,00 mg
Almidón Glicolato Sódico	25,60 mg
Lauril Sulfato de Sodio	3,20 mg
Estearato de Magnesio	4,80 mg
Opadry HPII	9,60 mg

Cada comprimido recubierto de TIRLEB 150 contiene:

Erlotinib (como Clorhidrato)	150,00 mg
Lactosa Monohidrato	115,68 mg
Celulosa Microcristalina	150,00 mg
Almidón Glicolato Sódico	38,40 mg
Lauril Sulfato de Sodio	4,80 mg
Estearato de Magnesio	7,20 mg
Opadry HPII	14,40 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico.

Código ATC: L01EB02

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico inhibidor de la proteína quinasa / Inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) de tirosina.

INDICACIONES

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Erlotinib está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico).

La monoterapia con Erlotinib está indicada para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico, cuya enfermedad no progresó luego de cuatro ciclos de quimioterapia de primera línea a base de platino

La monoterapia con Erlotinib está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico, luego del fracaso de por lo menos un régimen previo de quimioterapia.

Cáncer de páncreas

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Erlotinib es un inhibidor de la tirosina-quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico/ receptor humano epidérmico tipo 1 (EGFR también conocido como HER1). Erlotinib inhibe potentemente la fosforilación intracelular del EGFR.

El EGFR se expresa tanto en la superficie de las células normales como en las cancerosas. En modelos experimentales, la inhibición de la fosfotirosina del EGFR resulta en una acción citostática o en muerte celular.

Las mutaciones del EGFR pueden conducir a la activación constitutiva de las vías de señalización antiapoptótica y proliferativa. La potente efectividad de Erlotinib para bloquear la señal mediada por el EGFR en estos tumores con mutaciones positivas del EGFR se atribuye a la estrecha unión de Erlotinib al sitio del ATP en el dominio quinasa mutado del EGFR. Debido al bloqueo de la cascada de señalización se detiene la proliferación celular, y se induce la muerte celular a través de la vía intrínseca de la apoptosis. Se observa regresión tumoral en modelos murinos de expresión forzada de estas mutaciones activadoras del EGFR.

Farmacocinética

Absorción

Aproximadamente el 60% de Erlotinib se absorbe después de su administración por vía oral; asimismo, se ha observado un aumento sustancial de la biodisponibilidad cuando se coadministra con la ingesta de alimentos, llegando casi hasta el 100%. Los máximos niveles plasmáticos se alcanzan 4 horas después de la dosis.

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 (AAG).

Metabolismo

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 grupo fenil-acetileno. Los metabolitos principales de Erlotinib, OSI-420 y OSI-413, producidos por la O-demetilación de cualquiera de las cadenas laterales, 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 tiempo en alcanzar la concentración plasmática en equilibrio se espera que sea de 7-8 días aproximadamente.

Farmacocinética en Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática: Erlotinib se elimina principalmente por vía hepática. No hay datos disponibles respecto a la influencia de la disfunción hepática grave en la farmacocinética de Erlotinib. El aumento de las concentraciones séricas de la bilirrubina total se asoció con un índice de aclaramiento de Erlotinib más lento.

Pacientes con 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. 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.

Población pediátrica: No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

Población anciana: No se han realizado estudios en pacientes ancianos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Cáncer de pulmón a células no pequeñas

La dosis diaria recomendada de Erlotinib es de 150 mg y se debe tomar, por lo menos, una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos. El tratamiento deberá continuar hasta la progresión de la enfermedad o mientras no se presente toxicidad inaceptable. No existen evidencias de que el tratamiento produzca beneficios terapéuticos una vez detectada la progresión de la enfermedad.

Cáncer de páncreas

La dosis diaria recomendada de Erlotinib es de 100 mg y se debe tomar, por lo menos, una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos, en combinación con Gemcitabina. El tratamiento deberá continuar hasta la progresión de la enfermedad o mientras no se presente toxicidad inaceptable.

En los pacientes que no desarrollen erupción cutánea dentro de las primeras 4-8 semanas de tratamiento, deberá reevaluarse la prosecución de la terapia con Erlotinib.

Modificaciones de dosis

En pacientes con inicio agudo de síntomas pulmonares nuevos o progresivos, como disnea, tos o fiebre, se deberá interrumpir el tratamiento con Erlotinib hasta establecer el diagnóstico. Si se diagnosticara una enfermedad intersticial pulmonar, el tratamiento con Erlotinib deberá discontinuarse e iniciarse un tratamiento apropiado.

Por lo general, la diarrea se puede controlar con loperamida. Es probable que se deba reducir o interrumpir transitoriamente la dosis de loperamida a los pacientes con diarrea severa que no responden al tratamiento o se deshidratan. Asimismo, también se debe reducir la dosis o interrumpir transitoriamente el tratamiento a los pacientes con reacciones cutáneas severas.

Cuando sea necesario un ajuste de dosis, ésta se debe reducir en fracciones de 50 mg. Erlotinib está disponible en dosis de 25 mg, 100 mg y 150 mg.

Si se presentara alguna reacción adversa severa, se deberá tomar en consideración la reducción de la dosis de los pacientes tratados en forma simultánea con un inhibidor potente de la isoenzima CYP3A4, entre otros: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina (TAO), voriconazol, etc.

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). No se recomienda el uso de Erlotinib 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 Erlotinib en pacientes pediátricos.

Fumadores

Se ha observado que fumar cigarrillos reduce la exposición a Erlotinib en un 50-60%. La dosis máxima tolerada de Erlotinib 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 conocida a Erlotinib o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

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), cáncer de páncreas u otros tumores sólidos avanzados.

En pacientes que presenten un comienzo agudo de síntomas pulmonares inexplicables, nuevos y/o progresivos, tales como disnea, tos y fiebre, se debe interrumpir la terapia con Erlotinib 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 EPI. Si se diagnostica EPI, se debe suspender el tratamiento con Erlotinib e iniciar el tratamiento apropiado necesario.

Diarrea, deshidratación, desequilibrio hidroelectrolítico e insuficiencia renal:

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

La terapia con Erlotinib 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).

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

Hepatotoxicidad

Durante el uso de Erlotinib, se han notificado casos graves de lesión hepática inducida por medicamentos incluyendo hepatitis, hepatitis aguda y de fallo hepático (incluidos fallecimientos). Entre los factores de riesgo puede incluirse la existencia previa de enfermedad hepática o medicación concomitante hepatotóxica. Se recomienda la realización de un examen de la función hepática de forma periódica durante el tratamiento con Erlotinib.

La frecuencia del seguimiento de la función hepática se debe aumentar en pacientes con deterioro hepático pre-existente u obstrucción biliar. Se debe realizar una evaluación clínica inmediata y medir las pruebas de la función hepática en los pacientes que informen de síntomas que puedan indicar una lesión hepática.

El tratamiento con Erlotinib debe interrumpirse si hay cambios graves en la función hepática (ver sección Reacciones adversas).

No se recomienda el uso de Erlotinib 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 anti-angiogénicos, corticosteroides, AINEs y/o quimioterapia basada en taxanos, o que tengan antecedentes de úlcera péptica o enfermedad diverticular. El tratamiento con Erlotinib debe suspenderse permanentemente en aquellos pacientes en los que aparezca perforación gastrointestinal (ver sección Reacciones adversas)

Trastornos vesiculares y exfoliativos de la piel:

Se han notificado casos de alteraciones vesiculares, ampollosas y exfoliativas en la piel, incluyendo casos muy raros indicativos del síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica, que en algunos casos fueron mortales. (ver sección Reacciones adversas).

El tratamiento con Erlotinib 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. Erlotinib debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa u ojo seco grave. El uso de lentes de contacto también es un factor de riesgo para la queratitis y ulceración. Durante el uso de Erlotinib se han notificado casos muy raros de ulceración o perforación de la córnea (ver sección Reacciones adversas)

Embarazo:

No hay datos relativos al uso de Erlotinib en mujeres embarazadas.

Mujeres en edad fértil:

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

Lactancia:

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

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 (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Otras formas de interacción:

Erlotinib se caracteriza por una disminución de su solubilidad a un pH superior a 5. Los medicamentos que modifican el pH del tracto Gastro-Intestinal (GI) superior, como los inhibidores

de la bomba de protones, antagonistas H2 y antiácidos, pueden alterar la solubilidad de erlotinib y, por lo tanto, su biodisponibilidad. No es probable que un aumento de la dosis de erlotinib cuando se co-administre con tales agentes compense la pérdida de exposición. Deberá evitarse la combinación de erlotinib con inhibidores de la bomba de protones. Se desconocen los efectos de la administración concomitante de erlotinib con antagonistas H2 y antiácidos; no obstante, es probable que se reduzca su biodisponibilidad. Por consiguiente, deberá evitarse la administración concomitante de estas combinaciones (ver sección Interacción con otros medicamentos). Si se considera necesario el uso de antiácidos durante el tratamiento con erlotinib, deberían tomarse al menos 4 horas antes o 2 horas después de la dosis diaria de erlotinib.

Excipientes con efecto conocido

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.

Interacciones con otros medicamentos

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.

No se ha determinado la relevancia clínica de este aumento. Debe tenerse precaución cuando ciprofloxacino o inhibidores potentes del CYP1A2 (por ej. fluvoxamina) se combinen con Erlotinib. Si se observan reacciones adversas relacionadas con Erlotinib, la dosis de Erlotinib puede reducirse.

Las interacciones significativas con el aclaramiento de otros sustratos del CYP3A4 son improbables. La inhibición de la glucuronidación puede provocar interacciones con medicamentos que son sustratos de UGT1A1 y que sólo se eliminan por esta vía. Los pacientes con bajos niveles de expresión de UGT1A1 o alteraciones genéticas de la glucuronidación (por ej. enfermedad de Gilbert) pueden tener un aumento de la concentración de bilirrubina en suero y deben ser tratados con precaución.

Erlotinib es metabolizado en el hígado por los citocromos hepáticos, principalmente por CYP3A4 y en menor medida por CYP1A2. También contribuye potencialmente al aclaramiento metabólico de Erlotinib, el metabolismo extrahepático por CYP3A4 en el intestino, CYP1A1 en pulmones y CYP1B1 en tejido tumoral. Pueden darse interacciones potenciales con sustancias activas que se metabolizan por esas enzimas o sean inhibidores o inductores de dichas enzimas.

Los inhibidores potentes de la actividad del CYP3A4 disminuyen el metabolismo de Erlotinib y aumentan la concentración plasmática de Erlotinib.

Debe tenerse precaución cuando se combine Erlotinib con un inhibidor potente del CYP3A4, como por ej. antifúngicos azoles (como ketoconazol, itraconazol, voriconazol), inhibidores de la proteasa, eritromicina o claritromicina. Si es necesario se deberá reducir la dosis de Erlotinib, particularmente si se observa toxicidad.

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: 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 protrombina o en el Ratio Internacional Normalizado (INR).

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

Erlotinib y fumadores

Se observó en estudios publicados de interacción farmacocinética indicaron que existe una reducción significativa en el AUC_{inf} , C_{max} y en la concentración plasmática a las 24 horas de 2,8 -, 1,5 - y 9- veces, respectivamente, tras la administración de Erlotinib 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 Erlotinib, puesto que, de lo contrario, la concentración plasmática de Erlotinib será más reducida.

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 administración concomitante de Erlotinib con 300 mg de ranitidina, un antagonista de los receptores H₂, disminuye la exposición de Erlotinib (AUC) y las concentraciones máximas [C_{máx}] un 33% y 54% respectivamente.

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 Erlotinib deberían tomarse al menos 4 horas antes ó 2 horas después de la dosis diaria de Erlotinib.

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

Erlotinib y Carboplatino/Paclitaxel: Erlotinib incrementa las concentraciones de platino.

Según estudios publicados no hubo efectos significativos de carboplatino o paclitaxel en la farmacocinética de Erlotinib.

Erlotinib y Capecitabina: Capecitabina puede incrementar la concentración de Erlotinib. Según estudios publicados 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Erlotinib en mujeres embarazadas.

Mujeres en edad fértil

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

Lactancia

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

Fertilidad:

No se conoce el riesgo potencial en humanos

Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia de Erlotinib en pacientes pediátricos no ha sido estudiada.

Pacientes ancianos

La seguridad y eficacia de Erlotinib en pacientes ancianos no ha sido estudiada.

Insuficiencia hepática

Erlotinib se metaboliza principalmente en el hígado; por consiguiente, puede aumentar la exposición a Erlotinib en los pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con compromiso de la función renal.

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

Se han utilizado los siguientes términos para clasificar los efectos indeseables por frecuencia:

Muy frecuente ($\geq 1/10$);

Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);

Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$);

Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$);

Muy raros ($< 1/10.000$) incluyendo casos aislados.

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

Sistema Corporal	Muy Frecuente ($\geq 1/10$)	Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raros ($< 1/10.000$)
Infecciones e Infestaciones	infección				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	anorexia, pérdida de peso				
Trastornos psiquiátricos	depresión				
Trastornos del sistema nervioso	neuropatía, cefalea				
Trastornos oculares	queratoconjuntivitis seca	-Queratitis -Conjuntivitis	-Cambios en las pestañas		-Perforación de la Córnea -Ulceración de la córnea -Uveitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disnea, tos	-Epistaxis	Enfermedad pulmonar intersticial		
Trastornos gastrointestinales	-Diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia	Hemorragias gastrointestinales	Perforación gastro-intestinal	neumatosis intestinal	
Trastornos hepato biliares	Anormalidades En el test de función hepática		hepatitis aguda. Frecuencia no conocida (no puede)	-Fallo hepático, hepatitis	

			estimarse a partir de los datos disponibles)		
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	rash, prurito	-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 Stevens Johnson/ necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos renales y urinarios		-Insuficiencia renal	- Nefritis - Proteinuria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga, fiebre, rigidez				

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios comunicarse con la línea de Farmacovigilancia de la empresa: infomed.argentina@knighttx.com

Ante cualquier inconveniente con el producto o sospechas de reacciones adversas 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 al ANMAT responde 0800-333-1234.

SOBREDOSIS

Ante la administración de dosis superiores a la dosis recomendada, podrían darse reacciones adversas graves tales como diarrea, rash y un posible aumento de la actividad de las aminotransferasas hepáticas.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654/6648/ 4658-7777

CONSERVACIÓN

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

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

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

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomiende a otras personas.”**

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N.º 57.821

Laboratorio LKM S.A.

Directora Técnica: Yanina Sánchez – Farmacéutica

Elaborado en: Lynch 3461/63, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Fecha última revisión...../...../.....



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-117810205 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.05 18:49:11 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.05 18:49:12 -03:00