

DISPOSICIÓN N° 7325



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

BUENOS AIRES, 11 DE SEPTIEMBRE DE 2015.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000422-13-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO KEMEX S.A. 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° 7325



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° 7325



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO KEMEX S.A. 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 ERLOTINIB KEMEX y nombre/s genérico/s ERLOTINIB, 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_VERSION01.PDF - 28/04/2015 09:39:48, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION05.PDF - 28/04/2015 09:39:48, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF - 19/05/2015 11:52:45, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION07.PDF - 19/05/2015 11:52:45, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION08.PDF - 19/05/2015 11:52:45, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF - 11/05/2015 11:41:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF - 11/05/2015 11:41:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF - 11/05/2015 11:41:44.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

DISPOSICIÓN N° 7325



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

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

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- 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. Inscribese 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° 1-0047-0001-000422-13-6



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

PROYECTO DE PROSPECTO

ERLOTINIB KEMEX

ERLOTINIB

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de Erlotinib Kemex 25 mg contiene:

Erlotinib 25 mg (como Erlotinib clorhidrato 27,32 mg); Celulosa Microcristalina 35,0 mg, Lactosa monohidrato 27,18 mg, Lauril sulfato de sodio 1,0 mg, Almidón Glicolato de sodio 8,0 mg, Estearato de magnesio 1,5 mg, Opadry II blanco (Alcohol Polivinílico; Dióxido De Titanio; Macrogol 3350; Talco) 3,0 mg.

Cada comprimido recubierto de Erlotinib Kemex 100 mg contiene:

Erlotinib 100 mg (como Erlotinib clorhidrato 109,15 mg); Celulosa Microcristalina 147,31 mg, Lactosa monohidrato 63,23 mg, Lauril sulfato de sodio 3,0 mg, Almidón Glicolato de sodio 24,0 mg, Estearato de magnesio 7,2 mg, Opadry II blanco (Alcohol Polivinílico; Dióxido De Titanio; Macrogol 3350; Talco) 10,8 mg.

Cada comprimido recubierto de Erlotinib Kemex 150 mg contiene:

Erlotinib 150 mg (como Erlotinib clorhidrato 163,92 mg); Celulosa Microcristalina 220,96 mg, Lactosa monohidrato 103,85 mg, Lauril sulfato de sodio 4,5 mg, Almidón Glicolato de sodio 36,0 mg, Estearato de magnesio 10,8 mg, Opadry II blanco (Alcohol Polivinílico; Dióxido De Titanio; Macrogol 3350; Talco) 16,2 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico

INDICACIONES

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

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

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.

-Cáncer de páncreas: Erlotinib Kemex en combinación con Gemcitabina, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, no resecable o metastásico

ACCIÓN FARMACOLÓGICA / PROPIEDADES

Código ATC: L01XE03 – Antineoplásico Inhibidor de la proteína quinasa

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Erlotinib es un inhibidor de la tirosina-quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico/ receptor humano epidérmico de tipo I (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 de EGFR resulta en una acción citostática o en muerte celular.

Las mutaciones de 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 de EGFR se atribuyen a la estrecha unión de Erlotinib al sitio de 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

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción: Luego de la administración de Erlotinib por vía oral, el $T_{\text{máx}}$ es de aproximadamente 4 horas. Aún no se conoce con precisión la biodisponibilidad absoluta, que se encuentra comprendida entre 60% y 106%. Se ha observado un aumento en el ABC de 34 - 109% cuando se administra erlotinib en forma simultánea con la ingesta de alimentos.

Distribución: La tendencia de erlotinib a la unión con las proteínas plasmáticas (albúmina y alfa-1-glicoproteína ácida) es del 95% y el volumen de distribución promedio de 232 litros.

Metabolismo: Erlotinib se metaboliza en el hígado por vía de las isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2 y en el pulmón posiblemente por vía de la isoenzima CYP1A1. Los estudios *in vitro* indican que la isoenzima CYP3A4 interviene en alrededor del 70% del metabolismo de erlotinib.

Se han identificado tres vías metabólicas principales:

1. O-desmetilación de una o de dos cadenas laterales seguida de oxidación en ácidos carbónicos;
2. Oxidación del grupo acetilo, luego hidrólisis en ácido carbónico arílico;
3. Hidroxilación aromática del grupo fenil-acetil.

Los principales metabolitos de erlotinib formados por O-desmetilación de una cadena lateral han demostrado poseer una actividad similar *in vitro* a la observada con erlotinib en

los estudios pre clínicos e *in vivo* en los modelos tumorales. Su concentración plasmática es menor del 10% de la concentración plasmática de erlotinib y sus propiedades farmacocinéticas son similares a las de la sustancia precursora.

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. Su 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

No se ha comprobado ninguna relación significativa entre el clearance aparente pronosticado, por una parte, y la edad, el peso corporal, el sexo y el origen étnico, por la otra. Se ha observado un aumento del clearance de creatinina en los fumadores.

Niños y ancianos: No se llevaron a cabo estudios específicos en pacientes geriátricos o pediátricos.

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.

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_{0-t} y la C_{max} 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_{max} 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.

POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

-Cáncer de Pulmón de células no pequeñas: Deberá realizarse el testeo para las mutaciones activadoras del EGFR previo a la iniciación de la terapia con Erlotinib en pacientes con CPCNP avanzado o metastásico sin tratamiento previo. La dosis recomendada de Erlotinib es de 150 mg, una vez por día y se debe tomar por lo menos una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos.

-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.

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 la 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.

Discontinuar el tratamiento con Erlotinib en caso de insuficiencia hepática o perforaciones gastrointestinales. Interrumpir o discontinuar el tratamiento con Erlotinib en pacientes con deshidratación que corren el riesgo de sufrir insuficiencia renal, en pacientes con afecciones severas de piel: dermatitis bullosa, ampollar o exfoliativa o en pacientes con trastornos oculares agudos/agravados.

Por lo general, la diarrea se puede controlar con loperamida. Los pacientes con diarrea severa que no respondan a la loperamida o que se deshidraten pueden requerir una reducción de la dosis o una interrupción temporal de la terapia. Asimismo, también se debe reducir la dosis o interrumpir transitoriamente el tratamiento a los pacientes con reacciones cutáneas severas.

Cuando sea necesaria una reducción en la dosis de Erlotinib, la misma debe reducirse de a 50 mg.

En pacientes que estén tomando Erlotinib junto con un potente inhibidor del CYP3A4, tales como, pero no limitado a; atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina (TAO), voriconazol, o pomelo o jugo de pomelo, deberá considerarse una reducción de la dosis si ocurrieran reacciones adversas severas. De forma similar, en pacientes quienes estén tomando Erlotinib con un inhibidor tanto de CYP3A4 y de CYP1A2 como la ciprofloxacina, deberá también considerarse una reducción de dosis de Erlotinib si ocurrieran reacciones adversas severas. El pre tratamiento con el inductor de CYP3A4 rifampicina disminuyó el área bajo la curva (ABC) de erlotinib en alrededor de 2/3 a 4/5. Es altamente recomendable el uso de tratamientos alternativos que carezcan de actividad sobre el inductor CYP3A4. Si un tratamiento alternativo no está disponible. Deberá considerarse el aumento de la dosis de Erlotinib con intervalos cada dos semanas mientras se monitorea la seguridad del paciente.

La dosis máxima de Erlotinib en combinación con rifampicina es de 450 mg. Si se aumenta la dosis de Erlotinib, la dosis deberá disminuirse inmediatamente hasta la dosis inicial una vez que se discontinúe la administración con rifampicina o con otros inductores. Otros inductores CYP3A4 incluyen, rifabutina, rifapentina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y la hierba de San Juan, entre otros. Estos dos últimos deberían evitarse en lo posible.

Se ha demostrado que el consumo de cigarrillos reduce la exposición al erlotinib. Debe advertirse a los pacientes que dejen de fumar. Si un paciente continúa consumiendo cigarrillos, puede considerarse un aumento prudente de la dosis de Erlotinib que no exceda los 300 mg, mientras se monitorea la seguridad del Paciente. Sin embargo, la eficacia y seguridad a largo plazo (> 14 días) de una dosis mayor a la recomendada inicialmente no se estableció en pacientes que continúan fumando. Si se aumenta la dosis de Erlotinib, debe reducirse inmediatamente a la dosis inicial una vez que se cese con el cigarrillo.

Erlotinib es eliminado por el metabolismo hepático y la excreción biliar. A pesar que la exposición al erlotinib era similar en pacientes con funciones hepáticas levemente perjudicadas (escala Child-Pugh E1, los pacientes con problemas hepáticos (bilirrubina total > ULN o escala Child-Pugh A, B y C) deben monitorearse atentamente durante la terapia con Erlotinib. El tratamiento con Erlotinib debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con una bilirrubina total > 3 x ULN. Si los cambios en las funciones hepáticas son severos, como el duplicado de la bilirrubina total u triplicado de las transaminasas en el marco de los valores del pre tratamiento fuera del margen normal. La dosis de Erlotinib debe interrumpirse. En el marco del empeoramiento de las pruebas de las funciones hepáticas, antes de que se vuelvan severas, debe considerarse una interrupción o reducción de la dosis con pruebas frecuentes de monitoreo de las funciones hepáticas. La

dosis de Erlotinib debe interrumpirse o discontinuarse si la bilirrubina total es >3 x ULN y/o las transaminasas son >5 x ULN en el marco de valores normales de pre tratamiento.

Insuficiencia renal: Aún no se ha investigado la seguridad y la eficacia de Erlotinib en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes pediátricos: Aún no se ha investigado la seguridad y la eficacia de Erlotinib en pacientes menores de 18 años.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a Erlotinib o a cualquiera de los excipientes del producto.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Toxicidad pulmonar

Casos raros de neumopatía intersticial (ILD), algunos con desenlace fatal se han señalado en pacientes tratados con Erlotinib por cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de páncreas u otros tumores sólidos en estadio avanzado.

En los ensayos sobre cáncer pulmonar, la mayoría de los casos se asociaron con factores que confundían o influían sobre el diagnóstico, tales como la quimioterapia anterior o concomitante, radioterapia previa, enfermedad pulmonar parenquimatosa preexistente, enfermedad pulmonar metastásica o infecciones pulmonares.

En el caso de un comienzo agudo sin explicación de síntomas pulmonares nuevos o progresivos como disnea, tos y fiebre, la terapia con Erlotinib deberá interrumpirse hasta realizar la evaluación diagnóstica. Si se diagnostica una enfermedad intersticial pulmonar, debe discontinuarse el tratamiento con Erlotinib e iniciarse uno apropiado.

En la mayoría de los casos se hallaban implicados otros factores, tales como una quimioterapia anterior o concomitante, radioterapia previa, algún trastorno del parénquima pulmonar preexistente, metástasis pulmonares o infección pulmonar. En los pacientes que presentan síntomas respiratorios agudos de reciente aparición y/o un empeoramiento inexplicable de estos síntomas -disnea, tos y fiebre, por ejemplo- el tratamiento con Erlotinib se debe discontinuar hasta establecer claramente el origen de estos episodios. Si se diagnostica una neumopatía intersticial, se debe suspender la administración de Erlotinib y, en caso de ser necesario, se establecerá un tratamiento apropiado.

Insuficiencia renal

Se han informado casos de síndrome hepato-renal, fallas renales agudas (incluyendo eventos fatales) e insuficiencia renal. Algunos fueron secundarios y llegaron hasta problemas hepáticos al comienzo, mientras que otros fueron asociados con deshidratación severa debido a diarrea, vómitos y/o anorexia o uso simultáneo de quimioterapia. En el caso de deshidratación, particularmente en pacientes con factores de riesgo contributivos para insuficiencia renal (por ejemplo, enfermedad renal preexistente, afecciones clínicas o medicamentos que pudieran conducir a una enfermedad renal u otras afecciones clínicas u otras situaciones pre disponentes, incluyendo edad avanzada), deberá interrumpirse el tratamiento con Erlotinib y deberán tomarse medidas apropiadas para re hidratar intensamente al paciente. Se recomienda monitoreo periódico de la función renal y soluciones con electrolitos para los pacientes con riesgo de deshidratación.

Hepatotoxicidad

Se informaron casos de fallas hepáticas y síndrome hepato-renal (incluyendo eventos fatales) durante el uso de Erlotinib, particularmente en pacientes con problemas hepáticos al comienzo. Por lo tanto, se recomienda realizar pruebas funcionales hepáticas (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) periódicamente. En el caso de

empeoramiento, debe considerarse la interrupción o reducción con pruebas frecuentes de monitoreo. Si la bilirrubina total es $>3 \times \text{ULN}$ y/o las transaminasas son $>5 \times \text{ULN}$ en el marco de valores normales del pre-tratamiento, la dosis de Erlotinib deberá interrumpirse o discontinuarse.

Pacientes con insuficiencia hepática

Pacientes con disfunción hepática deben ser monitoreados durante la terapia con Erlotinib. La dosis de Erlotinib debe interrumpirse o discontinuarse si los cambios en las funciones son severos, como la duplicación de la bilirrubina total y/o aumento de tres veces de las transaminasas en el marco de valores de pre-tratamiento fuera del margen normal.

Erlotinib es un inhibidor débil de la glucuroconjugación. Los pacientes que presenten algún trastorno que afecte a la glucuroconjugación (por ejemplo, en caso de hiperbilirrubinemia) deben ser tratados con suma prudencia.

Perforación gastrointestinal

Se ha informado perforación gastrointestinal (incluyendo víctimas fatales) en pacientes que recibieron Erlotinib. Los pacientes que reciben agentes concomitantes antiangiogénicos, corticosteroides, "AINEs" (tipo de analgésico y antiinflamatorio) y/o quimioterapia basada en taxanos, o aquellos con antecedentes de úlcera péptica o enfermedad diverticular se encuentran en mayor riesgo. Discontinúe permanentemente el tratamiento con Erlotinib en pacientes que sufran una perforación gastrointestinal.

Dermatitis bullosa y exfoliativa

Se han informado afecciones de la piel: dermatitis bullosa, ampollar o exfoliativa, incluyendo casos sugestivos de síndrome de Steven-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, que en algunos casos fue fatal. Si el paciente presenta condiciones severas de piel bullosa, ampollada o exfoliativa, discontinúe o interrumpa el tratamiento con Erlotinib.

Infarto de miocardio/isquemia

En el ensayo de carcinoma pancreático, seis pacientes (incidencia del 2,3%) del grupo que recibió tratamiento con Erlotinib /Gemcitabina desarrollaron infartos/isquemias miocárdicas.

Aún se cuenta con información muy escasa en relación con los efectos del tratamiento con Erlotinib sobre la prolongación del intervalo QT. Será conveniente realizar un electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento. Si se observara prolongación del intervalo QT preexistente o bien si existe coadministración de otros medicamentos que tienden a causar la prolongación de dicho intervalo, solamente se podrá encarar el tratamiento con Erlotinib con suma precaución.

Accidente cerebrovascular

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

Trastornos oculares

Se informaron perforaciones de la córnea o úlceras durante el uso de Erlotinib. Otros desórdenes oculares, incluyendo crecimiento anormal de las pestañas, queratoconjuntivitis sicca o queratitis se observaron en el tratamiento con Erlotinib y son conocidos factores de riesgo para la úlcera/perforación de la córnea. Si los pacientes presentan desórdenes oculares agudos, como dolor ocular, interrumpa o discontinúe el tratamiento con Erlotinib.

Los pacientes que presenten signos y síntomas sugestivos de queratitis tales como inflamación aguda ocular o empeoramiento de una existente, lagrimation, sensibilidad a la

luz, visión borrosa, dolor ocular y/o ojo rojo, deberán ser derivados prontamente a un oftalmólogo. Si se confirma el diagnóstico de queratitis ulcerativa, el tratamiento con Erlotinib deberá interrumpirse o discontinuarse. Si se diagnostica queratitis, deberán considerarse en forma cuidadosa los riesgos y beneficios de continuar con Erlotinib. Erlotinib deberá ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa o sequedad ocular severa. El uso de lentes de contacto también es un factor de riesgo para queratitis y ulceración. Han sido reportados muy raros casos de ulceración o perforación corneal, durante la terapia con Erlotinib.

Población pediátrica

Aún no se ha investigado la seguridad y la eficacia de Erlotinib en pacientes pediátricos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha llevado a cabo ningún estudio sobre las repercusiones en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, dado que Erlotinib puede eventualmente provocar ciertos efectos adversos, tales como náuseas y vómitos, será necesario ser sumamente prudente al conducir vehículos y/o operar maquinarias.

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.

Embarazo

La administración de Erlotinib a una mujer embarazada puede ocasionarle daños al feto.

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre mujeres embarazadas a las que se les administrase Erlotinib. Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben evitarlo durante el tratamiento con Erlotinib. Deben utilizarse métodos anticonceptivos adecuados durante la terapia, y por lo menos 2 semanas después de completar la misma. Si se utiliza Erlotinib durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante la administración del medicamento, se le debe informar sobre el posible peligro para el feto.

Lactancia

No está comprobado que Erlotinib se excrete en la leche materna. Como numerosos medicamentos se excretan en la leche humana y debido a la posibilidad de reacciones adversas que surgen del tratamiento con Erlotinib en lactantes, debe decidirse si discontinuar la lactancia o el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Evaluación del estado mutacional del EGFR

Al evaluar el estado mutacional EGFR, es importante que se elija una metodología sólida y bien validada para evitar resultados falso negativos o falsos positivos.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos en la fertilidad

Aún no se ha evaluado el potencial carcinogénico de Erlotinib, pero se ha estudiado su posible efecto genotóxico en una serie de ensayos in vitro sobre mutación bacteriana, aberración cromosómica del linfocito humano y mutación celular en los mamíferos, y un experimento in vivo de micronúcleos en la médula ósea del ratón que no produjo daños genéticos. Erlotinib no causó trastornos en la fertilidad de las ratas hembras ni en los machos.

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.

INTERACCIONES**Erlotinib y otros sustratos del CYP**

Erlotinib es metabolizado predominantemente por CYP3A4, y se estima que los inhibidores de CYP3A4 aumentan la exposición a la droga. El cotratamiento con un potente inhibidor CYP3A4 ketoconazol aumenta el área bajo la curva (ABC) de erlotinib en 2/3. Cuando se coadministra Erlotinib con ciprofloxacina, un inhibidor de CYP3A4 y CYP2A2, el área bajo la curva (ABC) de erlotinib y la concentración plasmática máxima (C_{max}) de erlotinib aumenta en un 39% y 17%, respectivamente. Debe tenerse precaución al momento de administrar o tomar Erlotinib con ketoconazol y otros inhibidores CYP3A4 potentes, como por ejemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina (TAO) y voriconazol; Pomelo o jugo de pomelo entre otros.

El pre-tratamiento con el inductor de CYP3A4 rifampicina por 7 días previos a Erlotinib, disminuye el área bajo la curva (ABC) de erlotinib alrededor de 2/3 a 4/5, que equivale a una dosis de alrededor de 30 a 50 mg en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

El tratamiento con rifampicina con la coadministración de una dosis única de Erlotinib al día 8 resultó en un exposición media (ABC) a erlotinib del 57.6% de la observada luego de una única dosis de 150 mg de Erlotinib en ausencia de tratamiento con rifampicina.

El uso de tratamientos alternativos sin actividad inductora de CYP3A4 es altamente recomendable. Si no hay tratamientos alternativos disponibles debe considerarse ajustar la dosis inicial. Si se aumenta la dosis de Erlotinib se necesitará una reducción de la dosis a la dosis inicial indicada en el momento de la discontinuación de la rifampicina u otro inductor.

Otros inductores

CYP3A4 incluyen rifabutina. Rifapentina, fenitoína. Carbamazepina. Fenobarbital y la hierba de San Juan, entre otros.

Se ha demostrado que el consumo de cigarrillos reduce el área bajo la curva (ABC) de erlotinib. Debe advertirse a los pacientes que dejen de fumar. Sin embargo, si continúan haciéndolo, puede considerarse un aumento prudente en la dosis de Erlotinib siempre que se cuide la seguridad del paciente. Si la dosis de Erlotinib fuera incrementada, la misma deberá reducirse inmediatamente a la dosis inicial cuando el paciente deje de fumar.

El pre-tratamiento y coadministración de Erlotinib disminuye el área bajo la curva (ABC) del sustrato de CYP3A4, Midazolam, en un 24%. El mecanismo no es claro.

Erlotinib y medicamentos que alteran el pH

Los medicamentos que alteran el pH del tracto gastrointestinal alto pueden alterar la solubilidad de erlotinib y reducir su biodisponibilidad. Es poco probable que aumentar la dosis de Erlotinib cuando se coadministra con dichos agentes compense la pérdida de exposición. La coadministración de Erlotinib con omeprazol un inhibidor de la bomba de protones, disminuye el área bajo la curva (ABC) de erlotinib en un 46%. Debido a que los inhibidores de la bomba, afectan el pH del tracto gastrointestinal por un período prolongado, el retiro de su administración puede no eliminar la interacción.

Inhibidores de la bomba de protones

En lo posible, el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones con Erlotinib debe evitarse. La coadministración de Erlotinib con 300 mg de ranitidina, un antagonista del receptor H₂, disminuye el área bajo la curva (ABC) de erlotinib en un 33%. Cuando se administra Erlotinib con 150 mg de ranitidina dos veces por día (al menos 10 horas después de la dosis nocturna de ranitidina y 2 horas antes de la dosis matutina de ranitidina), el área bajo la curva (ABC) de erlotinib disminuye un 15%.

Si se requiere tratar a los pacientes con un antagonista del receptor de H₂, como ranitidina, debe utilizarse de manera escalonada. Erlotinib debe tomarse una vez por día, 10 horas después de una dosis de un antagonista del receptor de H₂, y al menos 2 horas antes de la siguiente dosis. A pesar de que el efecto de antiácidos en la farmacocinética de erlotinib no ha sido evaluado, la dosis de antiácidos y la dosis de Erlotinib deben separarse por varias horas, en caso de ser necesario un antiácido

Erlotinib y estatinas

La combinación de Erlotinib y una estatina puede incrementar el potencial para miopatía inducida por estatina, incluyendo rhabdomiolisis, la cual es observada raramente. El mecanismo de esta interacción no está clarificado.

Erlotinib y anticoagulantes derivados de la cumarina

En pacientes tratados con Erlotinib se ha notificado interacción con anticoagulantes derivados de la cumarina, incluyendo warfarina, que condujo a un aumento del Índice Normalizado Internacional (INR) y episodios de hemorragias que en algunos casos fueron fatales. Los pacientes que toman anticoagulantes derivados de la cumarina deben ser controlados en forma periódica por cualquier cambio en el tiempo de protrombina o INR

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 fumadores

Los resultados de un estudio 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. El efecto clínico de la disminución de dicha exposición no ha sido evaluado de forma determinante pero es probable que sea clínicamente significativo.

Erlotinib y Carboplatino/Paclitaxel

Erlotinib incrementa las concentraciones de platino. El uso concomitante de erlotinib con carboplatino y paclitaxel dio lugar a un incremento en el AUC₀₋₄₈ totales de platino del 10,6%. 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 produce un aumento estadísticamente significativo en la AUC de erlotinib y un aumento incierto en la C_{max} en comparación con los valores observados cuando se administra erlotinib como único agente. No hay 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.

REACCIONES ADVERSAS / EFECTOS COLATERALES

Los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia son: erupciones cutáneas (75%) y diarrea (54%). En la mayoría de los casos, estos efectos son de grados 1 ó 2 y no requieren ningún tipo de tratamiento. Se han observado erupciones cutáneas y diarrea de grados 3 ó 4 en 9% y 6% de los pacientes respectivamente.

Tabla: Resumen de Reacciones Adversas por grupo de frecuencia:

Sistema Corporal	Muy Frecuente (>1/10)	Frecuente (>1/100 a < 1/10)	Poco frecuente (>1/1.000 a < 1/100)	Raros (>1/10.000 a < 1/1.000)	Muy Raros (<1/10.000)
Trastornos oculares	Conjuntivitis Queratoconjuntivitis	Queratitis	Cambios en las pestañas	-	Perforación de la córnea Ulceración de la córnea Uveítis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Tos	Epistaxis Enfermedad pulmonar intersticial grave (EPI)	-	-	-
Trastornos gastro-intestinales	Diarrea Nauseas Vómitos Estomatitis Dolor abdominal	Hemorragia gastro-intestinal	Perforación gastrointestinal	-	-
Trastornos Hepatobiliares	Anormalidades en el test de función hepática	Aumento de los niveles de ALAT, ASAT y bilirrubina	-	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 eritro-disestesia palmo-plantar	Síndrome Stevens-Johnson/necrólisis Epidérmica tóxica
Trastornos renales y urinarios	-	Insuficiencia renal	Nefritis Proteinuria	-	-
Trastornos generales	Fatiga	-	-	-	-
Infecciones	Infecciones	-	-	-	-

SOBREDOSIFICACIÓN

Se ha demostrado la tolerancia de dosis orales únicas de Erlotinib de hasta 1.000 mg en sujetos sanos y de hasta 1.600 mg en pacientes con cáncer. En los sujetos sanos, la administración reiterada de 200 mg de Erlotinib, dos veces por día, es mal tolerada al cabo de pocos días de iniciado el tratamiento. Se ha demostrado que la dosis recomendada de 150 mg/día puede provocar efectos adversos graves, tales como diarrea, erupciones cutáneas y, eventualmente, un aumento en los niveles de las transaminasas hepáticas. En caso de sospechar una sobredosis, será conveniente discontinuar transitoriamente la administración de Erlotinib, estableciendo al mismo tiempo un tratamiento sintomático apropiado.

Tratamiento

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

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

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

Hospital Pedro de Elizalde: Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655

Hospital Dr. A. Posadas Te.: (011) 4654-6648/ 4658-7777 / 0800-3330160

Cualquier duda **CONSULTE A SU MEDICO**

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

PRESENTACIONES

Comprimidos recubiertos de 25 mg envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Comprimidos recubiertos de 100 mg envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Comprimidos recubiertos de 150 mg envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE (< 30 °C)

PROTEGER DE LA LUZ Y DE LA HUMEDAD EN SU ENVASE ORIGINAL.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

NO UTILIZAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de
Certificado N°..... Disposición autorizante N°.....

Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446/54 - (C1417E

Aires. Argentina.

Tel: 011-4138-1000 www.kemexlab.com

Recepción: 03-2015

Elaborado en

Ernesto de las Carreras 2469, Beccar, Pcia. Buenos Aires, Argentina

ALONSO Natalia Carolina

Directora Técnica

Laboratorio Kemex S.A.

30708694173



firma/
Digital

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

Autónoma de Buenos



firma/

Aires, Argentina

ROTTA Horacio Maria

Apoderado

LABORATORIO KEMEX S.A.

30-70869417-3

PROYECTO DE ROTULO

ERLOTINIB KEMEX

ERLOTINIB 25 mg

Comprimidos Recubiertos

Lote:

Vencimiento:



**firma
Digital**

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



**firma
Digital**

POUSA Jorge Ariel
CO - DIRECTOR TÉCNICO
Laboratorio Kemex S.A.
30708694173



**firma
Digital**

ALONSO Natalia Carolina
Directora Técnica
Laboratorio Kemex S.A.
30708694173

PROYECTO DE ROTULO

ERLOTINIB KEMEX

ERLOTINIB 100 mg

Comprimidos Recubiertos

Lote:

Vencimiento:



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



POUSA Jorge Ariel
CO – DIRECTOR TÉCNICO
Laboratorio Kemex S.A.
30708694173



ALONSO Natalia Carolina
Directora Técnica
Laboratorio Kemex S.A.
30708694173

PROYECTO DE ROTULO

ERLOTINIB KEMEX

ERLOTINIB 150 mg

Comprimidos Recubiertos

Lote:

Vencimiento:



**firma
Digital**

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



**firma
Digital**

POUSA Jorge Ariel
CO – DIRECTOR TÉCNICO
Laboratorio Kemex S.A.
30708694173



**firma
Digital**

ALONSO Natalia Carolina
Directora Técnica
Laboratorio Kemex S.A.
30708694173

PROYECTO DE ROTULO

**ERLOTINIB KEMEX
ERLOTINIB 25 mg**

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de Erlotinib Kemex 25 mg contiene:

Erlotinib 25 mg (como Erlotinib clorhidrato 27,32 mg); Celulosa Microcristalina 35,0 mg, Lactosa monohidrato 27,18 mg, Lauril sulfato de sodio 1,0 mg, Almidón Glicolato de sodio 8,0 mg, Estearato de magnesio 1,5 mg, Opadry II blanco (Alcohol Polivinílico; Dióxido De Titanio; Macrogol 3350; Talco) 3,0 mg.

Contenido: 30 comprimidos recubiertos

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE (< 30 ° C)
PROTEGER DE LA LUZ Y DE LA HUMEDAD EN SU ENVASE ORIGINAL.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446/54 - (C1417DXH) – Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Tel: 011-4138-1000

www.kemexlab.com

Revisión: 11-2013

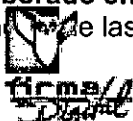


Firma Digital

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

Elaborado en

Ermita de las Carreras 2469, Beccar, Pcia. Buenos Aires. Argentina



Firma Digital

ALONSO Natalia Carolina
Directora Técnica
Laboratorio Kemex S.A
30708694173

PROYECTO DE ROTULO

**ERLOTINIB KEMEX
ERLOTINIB 100 mg**

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de Erlotinib Kemex 100 mg contiene:

Erlotinib 100 mg (como Erlotinib clorhidrato 109,15 mg); Celulosa Microcristalina 147,31 mg, Lactosa monohidrato 63,23 mg, Lauril sulfato de sodio 3,0 mg, Almidón Glicolato de sodio 24,0 mg, Estearato de magnesio 7,2 mg, Opadry II blanco (Alcohol Polivinilico; Dióxido De Titanio; Macrogol 3350; Talco) 10,8 mg.

Contenido: 30 comprimidos recubiertos

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE (< 30 ° C)
PROTEGER DE LA LUZ Y DE LA HUMEDAD EN SU ENVASE ORIGINAL.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446/54 - (C1417DXH) – Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Tel: 011-4138-1000

www.kemexlab.com

Revisión: 11-2013



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

Elaborado en

Ernesto de las Carreras 2469, Beccar, Pcia. Buenos Aires. Argentina



ALONSO Natalia Carolina
Directora Técnica
Laboratorio Kemex S.A
30708694173

PROYECTO DE ROTULO

**ERLOTINIB KEMEX
ERLOTINIB 150 mg**

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de Erlotinib Kemex 150 mg contiene:

Erlotinib 150 mg (como Erlotinib clorhidrato 163,92 mg); Celulosa Microcristalina 220,96 mg, Lactosa monohidrato 103,85 mg, Lauril sulfato de sodio 4,5 mg, Almidón Glicolato de sodio 36,0 mg, Estearato de magnesio 10,8 mg, Opadry II blanco (Alcohol Polivinílico; Dióxido De Titanio; Macrogol 3350; Talco) 16,2 mg.

Contenido: 30 comprimidos recubiertos

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE (< 30 ° C)
PROTEGER DE LA LUZ Y DE LA HUMEDAD EN SU ENVASE ORIGINAL.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446/54 - (C1417DXH) – Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Tel: 011-4138-1000

www.kemexlab.com

Revisión: 11-2013



Logo of the Argentine Republic (Escudo Argentino) and a digital signature stamp with the text "Firma Digital".

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

Elaborado en

Ernesto de las Carreras 2469, Beccar, Pcia. Buenos Aires. Argentina



Logo of the Argentine Republic (Escudo Argentino) and a digital signature stamp with the text "Firma Digital".

ALONSO Natalia Carolina
Directora Técnica
Laboratorio Kemex S.A
30708694173



17 de Septiembre de 2015

DISPOSICIÓN N° 7325

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

CERTIFICADO N° 57781

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000422-13-6

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
ERLOTINIB 25 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	636597
ERLOTINIB 100 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	636584
ERLOTINIB 150 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	636600



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



Buenos Aires, 11 DE SEPTIEMBRE DE 2015.-

DISPOSICIÓN N° 7325

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 57781

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: LABORATORIO KEMEX S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7386

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ERLOTINIB KEMEX

Nombre Genérico (IFA/s): ERLOTINIB

Concentración: 100 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. Caserós 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
ERLOTINIB 100 mg

Excipiente (s)
CELULOSA MICROCRISTALINA 147,31 mg NÚCLEO LACTOSA MONOHIDRATO 63,23 mg NÚCLEO LAURIL SULFATO DE SODIO 3 mg NÚCLEO ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 24 mg NÚCLEO ESTEARATO DE MAGNESIO 7,2 mg NÚCLEO OPADRY II WHITE (85F28751) 10,8 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-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: 3 BLISTERS CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

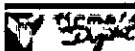
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

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: CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS: ERLOTINIB KEMEX ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO CON MUTACIONES ACTIVADORAS DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO (EGFR) LA MONOTERAPIA CON ERLOTINIB KEMEX ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO, CUYA ENFERMEDAD NO PROGRESO LUEGO DE CUATRO CICLOS DE QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LINEA A BASE DE PLATINO. LA MONOTERAPIA CON ERLOTINIB KEMEX ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO, LUEGO DEL FRACASO DE POR LO MENOS UN REGIMEN PREVIO DE QUIMIOTERAPIA. NO SE HA DEMOSTRADO BENEFICIO EN LA SUPERVIVENCIA U OTROS EFECTOS CLINICAMENTE RELEVANTES DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON TUMORES QUE NO EXPRESAN EL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO (EGFR) IHQ NEGATIVA. CANCER DE PÁNCREAS: ERLOTINIB KEMEX EN COMBINACIÓN CON GEMCITABINA, ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE PACIENTES CON CÁNCER DE PÁNCREAS LOCALMENTE AVANZADO, NO RESECABLE O METASTÁSICO.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A	8293/10	E. DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A	8293/10	E. DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A	5131/14	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: ERLLOTINIB KEMEX

Nombre Genérico (IFA/s): ERLLOTINIB

Concentración: 25 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
ERLOTINIB 25 mg

Excipiente (s)
CELULOSA MICROCRISTALINA 35 mg NÚCLEO LACTOSA MONOHIDRATO 27,18 mg NÚCLEO LAURIL SULFATO DE SODIO 1 mg NÚCLEO ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 8 mg NÚCLEO ESTEARATO DE MAGNESIO 1,5 mg NÚCLEO OPADRY II WHITE (85F28751) 3 mg CUBIERTA 1

Solventes: No corresponde

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

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Cáseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



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

Contenido por envase primario: 3 BLISTERS CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE03

Clasificación farmacológica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS: ERLOTINIB KEMEX ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO CON MUTACIONES ACTIVADORAS DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO (EGFR) LA MONOTERAPIA CON ERLOTINIB KEMEX ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO, CUYA ENFERMEDAD NO PROGRESO LUEGO DE CUATRO CICLOS DE QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LINEA A BASE DE PLATINO. LA MONOTERAPIA CON ERLOTINIB KEMEX ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON

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



CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO, LUEGO DEL FRACASO DE POR LO MENOS UN REGIMEN PREVIO DE QUIMIOTERAPIA. NO SE HA DEMOSTRADO BENEFICIO EN LA SUPERVIVENCIA U OTROS EFECTOS CLINICAMENTE RELEVANTES DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON TUMORES QUE NO EXPRESEN EL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO (EGFR) IHQ NEGATIVA. CANCER DE PÁNCREAS: ERLOTINIB KEMEX EN COMBINACIÓN CON GEMCITABINA, ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE PACIENTES CON CÁNCER DE PÁNCREAS LOCALMENTE AVANZADO, NO RESECABLE O METASTÁSICO.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A	8293/10	E. DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A	8293/10	E. DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A	5131/14	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1064AAD), CABA



Nombre comercial: ERLLOTINIB KEMEX

Nombre Genérico (IFA/s): ERLLOTINIB

Concentración: 150 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

ERLOTINIB 150 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 220,96 mg NÚCLEO
LACTOSA MONOHIDRATO 103,85 mg NÚCLEO
LAURIL SULFATO DE SODIO 4,5 mg NÚCLEO
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 36 mg NÚCLEO
ESTEARATO DE MAGNESIO 10,8 mg NÚCLEO
OPADRY II WHITE (85F28751) 16,2 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-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: 3 BLISTERS CON 10 COMPRIMIDOS CADA UNO

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD EN SU ENVASE ORIGINAL

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE03

Clasificación farmacológica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS: ERLOTINIB KEMEX
ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON
CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS LOCALMENTE AVANZADO O
METASTASICO CON MUTACIONES ACTIVADORAS DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE
CRECIMIENTO EPIDERMICO (EGFR) LA MONOTERAPIA CON ERLOTINIB KEMEX
ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE PACIENTES CON
CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS LOCALMENTE AVANZADO O
METASTASICO, CUYA ENFERMEDAD NO PROGRESO LUEGO DE CUATRO CICLOS DE
QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LINEA A BASE DE PLATINO. LA MONOTERAPIA CON
ERLOTINIB KEMEX ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON
CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS LOCALMENTE AVANZADO O
METASTASICO, LUEGO DEL FRACASO DE POR LO MENOS UN REGIMEN PREVIO DE
QUIMIOTERAPIA. NO SE HA DEMOSTRADO BENEFICIO EN LA SUPERVIVENCIA U
OTROS EFECTOS CLINICAMENTE RELEVANTES DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES
CON TUMORES QUE NO EXPRESAN EL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO
EPIDERMICO (EGFR) IHQ NEGATIVA. CANCER DE PÁNCREAS: ERLOTINIB KEMEX
EN COMBINACIÓN CON GEMCITABINA, ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE
PRIMERA LÍNEA DE PACIENTES CON CÁNCER DE PÁNCREAS LOCALMENTE
AVANZADO, NO RESECABLE O METASTÁSICO.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A	8293/10	E.DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A	8293/10	E.DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A	5131/14	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-0001-000422-13-6

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



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
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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