



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-92709462-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-92709462-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TYKERB / LAPATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LAPATINIB 250 mg; aprobado por Certificado N° 53.860.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TYKERB / LAPATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS,

LAPATINIB 250 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-23740547-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-23740653-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53.860, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2021-92709462-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.04.04 12:24:06 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.04 12:24:08 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Novartis

TYKERB® LAPATINIB

Comprimidos Recubiertos
Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada comprimido de **TYKERB® 250 mg** contiene:

Lapatinib (Como Ditosilato de Lapatinib Monohidrato 405,0 mg)250 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina 387,0 mg; Povidona K30 58,5 mg; Glicolato sódico de almidón (tipo A) 40,5 mg; Estearato de magnesio 9,0 mg; Opadry amarillo (YS-1-12524-A) 27 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la tirosina quinasa del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Código ATC: L01EH01.

INDICACIONES

Tykerb® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama, cuyos tumores sobreexpresan HER2 (ErbB2);

- en combinación con capecitabina, en pacientes con enfermedad avanzada o metastásica que ha progresado tras haber recibido tratamiento previo, que debe haber incluido antraciclina y taxanos y tratamiento con trastuzumab en enfermedad metastásica (ver “Farmacología Clínica”).
- en combinación con trastuzumab en pacientes con enfermedad metastásica y receptor hormonal negativo que ha progresado a terapia(s) previa(s) con trastuzumab en combinación con quimioterapia (ver “Farmacología Clínica”).
- en combinación con un inhibidor de aromatasa en mujeres posmenopáusicas que padecen enfermedad metastásica con receptores hormonales positivos, para las cuales la quimioterapia no es adecuada. Las pacientes incluidas en el estudio de registro no fueron tratadas previamente con trastuzumab o un inhibidor de aromatasa (ver “Propiedades Farmacológicas”). No se dispone de datos sobre la eficacia de esta combinación frente a quimioterapia, para esta población de pacientes.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Lapatinib es un nuevo inhibidor de quinasas, de la clase de las 4-anilinoquinazolininas, con un modo de acción único: inhibe de forma potente, selectiva y reversible los dominios tirosinquinásicos intracelulares de los receptores EGFR (ErbB1) y del oncogén HER2/neu (ErbB2), con valores de K_i^{app} estimados de 3 nM y 13 nM, respectivamente, y se disocia lentamente de estos receptores (vida media ≥ 300 minutos). Esta disociación es más lenta que la del resto de los inhibidores de quinasas 4-anilinoquinazolininas estudiados. Lapatinib inhibe la proliferación de células tumorales inducida por ErbB, tanto *in vitro* como en distintos

modelos animales.

Además de sus efectos en monoterapia, se demostró un efecto aditivo en un ensayo *in vitro* que utilizó una combinación de lapatinib y 5-fluorouracilo (metabolito activo de capecitabina) en cuatro líneas de células tumorales. Se desconoce la importancia clínica de estos datos *in vitro*.

La combinación de Tykerb® y trastuzumab podría ofrecer modos de acción complementarios y posibles mecanismos de resistencia que no se superponen. Los efectos antiproliferativos de lapatinib se evaluaron en líneas celulares pretratadas con trastuzumab. Lapatinib conservó una significativa actividad contra líneas celulares de cáncer de mama portadoras de amplificaciones de *HER2*, que habían sido elegidas por su crecimiento a largo plazo en un medio que contenía trastuzumab *in vitro*, y ejerció un efecto sinérgico con el trastuzumab en estas líneas celulares. Estos hallazgos indican que no existe resistencia cruzada entre estos dos fármacos anti-*HER2*/neu (ErbB2).

Las células de cáncer de mama hormonosensible (con Receptores de Estrógenos [ER+] o con Receptores de Progesterona [PgR+] positivos) que coexpresan el *HER2* tienden a ser resistentes a los tratamientos endocrinos conocidos. En las células de cáncer de mama hormonosensible que inicialmente carecen de receptores EGFR o *HER2* se estimulará su producción conforme el tumor se haga resistente al tratamiento endocrino. Los ensayos aleatorizados llevados a cabo en pacientes con cáncer de mama metastásico hormonosensible indicaron que un inhibidor de la tirosina quinasas *HER2* o EGFR puede mejorar la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) si se añade al tratamiento endocrino.

Farmacodinamia (FD)

Electrofisiología cardíaca

Prolongación del intervalo QT

Estudio EGF114271

El efecto de Tykerb® en el intervalo QTc se evaluó en un estudio doble ciego, comparativo con placebo y de secuencia única (placebo y el tratamiento activo) cruzada en pacientes con tumores sólidos avanzados (N = 58). Durante el período de tratamiento de 4 días, se administraron 3 dosis de placebo idéntico: dos el día 1, por la mañana y por la noche con 12 horas de diferencia entre ambas, y la restante el día 2 por la mañana. A continuación, se administraron 3 dosis de 2000 mg de Tykerb® de la misma forma. Se hicieron determinaciones (electrocardiograma y muestras para farmacocinética) al inicio y en los mismos momentos del día 2 y del día 4.

En la población evaluable (N = 37), la media máxima $\Delta\Delta\text{QTcF}$ (IC 90%) de 8,75 ms (4,08; 13,42) se observó 10 horas después de la ingestión de la tercera dosis de 2000 mg de Tykerb®. La $\Delta\Delta\text{QTcF}$ superó el umbral de 5 ms y el límite superior del IC de 90% sobrepasó el umbral de 10 ms en varios momentos. Los resultados para la población del análisis de la farmacodinámica (N = 52) fueron consistentes con los de la población evaluable (la máxima $\Delta\Delta\text{QTcF}$ (IC de 90%) de 7,91 ms (4,13, 11,68) se observó 10 horas después de la tercera dosis de Tykerb®.

Los análisis de la relación entre la farmacocinética y la farmacodinámica confirmaron que existe una relación directa entre las concentraciones plasmáticas de lapatinib y la $\Delta\Delta\text{QTcF}$.

Propiedades Farmacocinéticas (FC)

Absorción

Luego de la administración oral de Tykerb®, la absorción de lapatinib es incompleta y

variable (el coeficiente de variación del Área Bajo la Curva (AUC) oscila entre el 50 y el 100% aproximadamente). Las concentraciones séricas se alcanzan después de una mediana de 0,25 horas (entre 0 y 1,5 horas). Las concentraciones plasmáticas máximas de lapatinib (C_{max}) se alcanzan aproximadamente 4 horas después de la dosis. Con la administración diaria de 1250 mg se alcanzan medias geométricas en el estado de equilibrio (IC del 95%) de 2,43 (1,57; 3,77) $\mu\text{g/ml}$ para la $C_{m\acute{a}x}$ y 36,2 (23,4; 56) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ para el AUC

La exposición sistémica a lapatinib aumenta cuando el fármaco se administra con alimentos (ver “Posología/Dosificación y Modo de Administración” e “Interacciones”). Los valores de AUC de lapatinib fueron entre 3 y 4 veces mayores (y los valores de C_{max} alrededor de 2,5 y 3 veces mayores) cuando el medicamento se administró con una comida con un bajo contenido de grasas (5% [500 calorías]) o con un alto contenido de grasas (50% [1000 calorías]), respectivamente.

Distribución

Lapatinib se une considerablemente (> 99%) a la albúmina y a la glucoproteína ácida α 1. Estudios *in vitro* indican que lapatinib es sustrato de las proteínas transportadoras BCRP (AUCG2) y Pgp (AUCB1). Además, se ha demostrado que, con concentraciones equiparables a las que se alcanzan en clínica, lapatinib inhibe *in vitro*, a la Pgp ($CI_{50} = 2,3 \mu\text{g/ml}$), la BCRP ($CI_{50} = 0,014 \mu\text{g/ml}$) y el transportador de captación hepática OATP1B1 ($CI_{50} = 2,3 \mu\text{g/ml}$). Se desconocen las repercusiones clínicas de estos efectos en la farmacocinética de otros fármacos o en la actividad farmacológica de otros antineoplásicos. Lapatinib no inhibe de manera significativa los Transportadores Renales de Aniones Orgánicos (OAT) o de Cationes Orgánicos (OCT) (*in vitro*, los valores CI_{50} fueron $\geq 6,9 \mu\text{g/ml}$)

Biotransformación/Metabolismo

Lapatinib es sometido a un extenso metabolismo, básicamente por las formas CYP3A4 y CYP3A5, con contribuciones menores de las formas CYP2C19 y CYP2C8, y es transformado por oxidación en diversos metabolitos que representan como máximo un 14% de la dosis recuperada en las heces o un 10% de la concentración plasmática de lapatinib.

Eliminación

La vida media de lapatinib, medida tras la administración de dosis únicas, aumenta conforme aumenta la dosis. Sin embargo, con la administración diaria del Tykerb[®] se alcanza el estado de equilibrio al cabo de 6 a 7 días, lo cual indica que la vida media efectiva es de 1 día. Lapatinib se elimina predominantemente tras ser metabolizado por las formas CYP3A4/5. La principal vía de eliminación de lapatinib y de sus metabolitos es la vía fecal, mientras que la excreción urinaria representa menos del 2% de la dosis (en forma de lapatinib y de metabolitos). El 27% (mediana) (del 3 al 67%) de una dosis oral se recupera en las heces (mediana).

Evaluación in vitro del potencial de interacción farmacológica

Lapatinib inhibe el CYP3A (K_i 0,6 a 2,3 $\mu\text{g/mL}$) y el CYP2C8 (0,3 $\mu\text{g/mL}$) *in-vitro* a concentraciones clínicamente relevantes. Lapatinib no inhibió significativamente las siguientes enzimas en microsomas hepáticos humanos: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 o UGT (los valores obtenidos *in-vitro* del IC_{50} fueron $\geq 6,9 \mu\text{g/mL}$).

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

La farmacocinética de Tykerb[®] en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

El análisis de los resultados de cada estudio indica que la edad no afecta la farmacocinética de lapatinib. Al evaluar los datos combinados, que abarcan edades de 18 a 82 años, no se aprecia ningún efecto obvio.

Sexo

El sexo no afecta la farmacocinética de lapatinib. Al evaluar los datos combinados, integrados por más de 300 mujeres y más de 450 hombres, no se aprecia ninguna diferencia obvia.

Raza / etnia

Los datos experimentales disponibles no indican la existencia de diferencias obvias derivadas de la raza o el origen étnico.

Disfunción renal

La farmacocinética de lapatinib no se ha estudiado específicamente en pacientes con disfunción renal o hemodializados. Sin embargo, es improbable que la disfunción renal altere la farmacocinética de lapatinib ya que menos del 2% de la dosis se elimina por vía renal (en forma de lapatinib intacto y de metabolitos).

Disfunción hepática

La farmacocinética de lapatinib se estudió en sujetos con disfunción hepática moderada (N = 8) o grave (N = 4) en ocho controles sanos. La exposición sistémica (AUC) a lapatinib tras una dosis oral única de 100 mg, aumentó aproximadamente un 56% y un 85% en sujetos con disfunción hepática moderada y grave, respectivamente. En pacientes con disfunción hepática se requiere precaución al administrar Tykerb® debido al aumento de la exposición al fármaco. Se recomienda reducir la dosis en pacientes con disfunción hepática grave preexistente. En pacientes que desarrollan hepatotoxicidad grave durante el tratamiento, Tykerb® debe suspenderse definitivamente (ver “Posología/Dosificación y Modo de Administración”, “Advertencias” y “Precauciones”).

Farmacogenómica

No se han estudiado los polimorfismos (de enzimas metabolizadoras, transportadores, receptores u otras proteínas) que pudieran influir en la farmacocinética de lapatinib. En un subestudio genético de un ensayo realizado con Tykerb® en monoterapia se observó que los alelos DQA1*02:01 y DRB1*07:01 del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) se asociaban a hepatotoxicidad (ver “Advertencias” y “Precauciones”).

Estudios clínicos

La combinación de Tykerb® con capecitabina o paclitaxel demostró una eficacia superior frente a la monoterapia con capecitabina o paclitaxel en el estudio EGF100151.

Los datos de dos estudios aleatorizados (EGF111438 (CEREBEL) y EGF108919 (COMPLETE)) en pacientes con cáncer metastásico indicaron que la combinación de lapatinib con una quimioterapia es menos eficaz que trastuzumab cuando se combina con una quimioterapia.

La combinación de Tykerb® con trastuzumab fue evaluada en el estudio clínico aleatorizado EGF104900, demostrando una eficacia superior frente a la administración de Tykerb® en monoterapia, en pacientes con cáncer metastásico de mama, las cuales progresaron con un régimen anterior que contenía trastuzumab.

Tykerb® también fue estudiado en combinación con letrozol, teniendo una eficacia superior frente a la administración en monoterapia de letrozol en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico del tipo HER2 positivo o receptor de hormonas positivo.

Tykerb® no está indicado para el tratamiento adyuvante.

Tykerb® en combinación con capecitabina

Estudio EGF100151

Un estudio aleatorizado de fase III EGF100151 evaluó la eficacia y seguridad de la combinación de Tykerb® y capecitabina en el cáncer de mama. Las pacientes enroladas en el ensayo tenían cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con hiperexpresión del oncogén HER2/neu (ErbB2) [3+ o 2+ en la prueba de inmunohistoquímica (IHC) y resultados positivos en la prueba de hibridación *in situ* con sondas fluorescentes (FISH)] y habían mostrado una progresión del cáncer tras un tratamiento previo a base de taxanos, antraciclinas y trastuzumab. La FEVI se evaluó en todas las pacientes (por ecocardiograma o Ventriculografía Nuclear (MUGA)) antes de iniciar el tratamiento con el Tykerb® a fin de comprobar que se situara dentro de los límites normales institucionales. En los estudios clínicos, la FEVI se midió aproximadamente cada 8 semanas durante el tratamiento con Tykerb® para asegurarse de que no cayera por debajo del límite inferior del intervalo normal institucional. La mayoría de los casos de disminución de la FEVI (más del 60%) se observaron durante las primeras 9 semanas de tratamiento, sin embargo, solo se dispone de escasos datos sobre la exposición prolongada.

Las pacientes fueron aleatorizadas para recibir lapatinib (1250 mg una vez al día sin interrupción) más capecitabina (2000 mg/m²/día los días 1 a 14, cada 21 días), o bien capecitabina en monoterapia (2500 mg/m²/día los días 1 a 14, cada 21 días). El tratamiento en investigación se administró hasta observar una progresión de la enfermedad o hasta la suspensión del tratamiento por otro motivo. El criterio de valoración principal fue el tiempo hasta la progresión del cáncer (TP) evaluado por un grupo de expertos independiente. Los resultados que se presentan a continuación se basan en la evaluación de los investigadores y en las conclusiones del grupo de expertos independiente.

Los resultados hasta la fecha de corte de los datos del 3 de abril de 2006 (momento en que se detuvo el reclutamiento de pacientes en el estudio), mostraron un aumento significativo del Tiempo Transcurrido hasta la Progresión (TTP) en las pacientes tratadas con lapatinib más capecitabina (representativo de una reducción del 43% del riesgo de progresión de la enfermedad o de muerte por cáncer de mama frente a la monoterapia con capecitabina, según la evaluación del grupo de expertos independiente). Ver la Tabla 1.

Tabla 1. Estudio EGF100151- Principales datos de eficacia (Tiempo Trascurrido hasta la Progresión, TTP; Tasa de Respuesta Global TRG)

Eficacia	Evaluación independiente		Evaluación de los investigadores	
	Tykerb® + capecitabina (N=198)	Capecitabina en monoterapia (N=201)	Tykerb® + capecitabina (N=198)	Capecitabina en monoterapia (N=201)
TTP				
Progresión o muerte por cáncer de mama	41%	51%	61%	63%
Mediana del TP (semanas)	27,1	18,6	23,9	18,3
Cociente de Riesgos Instantáneos, IC del 95% (Valor de p)	0,57 (0,43; 0,77) 0,00013		0,72 (0,56; 0,92) 0,00762	
TRG, IC del 95%	23,7% (18,0; 30,3)	13,9% (9,5; 19,5)	31,8% (25,4; 38,8)	17,4% (12,4; 23,4)

IC = intervalo de confianza

La tasa de respuesta calculada por el grupo de expertos independiente fue del 23,7% en las pacientes tratadas con Tykerb® más capecitabina y del 13,9% en aquellas que solo recibieron capecitabina. Las medianas de la duración de la respuesta fueron de 32,1 y 30,6 semanas, respectivamente.

Según el grupo de expertos independiente, en el grupo que recibió la combinación se registraron 4 (2%) progresiones del cáncer en el Sistema Nervioso Central, frente a 13 (6%) en el grupo de la capecitabina (ver “Estudios Clínicos”).

Hasta la fecha de suspensión del enrolamiento del estudio (3 de abril de 2006), se había asignado tratamiento experimental aleatorio a 399 pacientes y otras 9 estaban en proceso de selección. El tratamiento con la combinación se ofreció a estas últimas 9 pacientes, así como a aquellas que ya recibían capecitabina en monoterapia. En total, 207 pacientes fueron asignadas a la combinación y 201 a capecitabina en monoterapia.

La Tabla 2 resume el análisis de los datos de supervivencia obtenidos hasta el 1º de octubre de 2008.

Tabla 2. Estudio EGF100151- Datos principales de eficacia Supervivencia Global (SG)

Resultado de eficacia	Tykerb® + capecitabina (N=207)	Capecitabina en monoterapia (N=201)
SG		
Fallecidas	81%	86%
Mediana de la SG (semanas)	75,0	64,7
Cociente de Riesgos instantáneos, IC del 95% (Valor de p)	0,87 (0,71; 1,08) 0,210	

Después de la suspensión del estudio, 36 pacientes del grupo de capecitabina pasaron a recibir Tykerb® más capecitabina; y en 26 de ellas el cambio de grupo se hizo antes de que progresara la enfermedad durante el tratamiento con capecitabina en monoterapia. A fin de aislar el efecto del tratamiento en el contexto del cambio de grupo, se llevó a cabo un análisis de regresión de Cox que incluyó el cruce como una covariable dependiente del tiempo y el efecto del tratamiento. Los resultados de este análisis indicaron una reducción de importancia clínica del 20% del riesgo de muerte, con un Cociente de Riesgo (CR) de 0,80 para el efecto del tratamiento (IC del 95%: 0,64; 0,99; $p=0,043$).

Estudio EGF111438 (CEREBEL)

Un estudio aleatorizado de Fase III (EGF111438) (N=540) comparó los efectos de la combinación de Tykerb® más capecitabina con los de la combinación de trastuzumab más capecitabina en la incidencia de primeras recidivas en el SNC en mujeres que tenían cáncer de mama metastásico con hiperexpresión de HER2. Las pacientes fueron aleatorizadas para recibir una combinación de lapatinib (1250 mg una vez al día sin interrupción) más capecitabina (2000 mg/m²/día los días 1 a 14 cada 21 días), o bien la combinación de trastuzumab (dosis de carga de 8 mg/Kg seguida de infusiones de 6 mg/Kg cada 3 semanas) más capecitabina (2500 mg/m²/día en días 1 a 14 cada 21 días). La aleatorización incluyó una estratificación basada en el tratamiento previo con trastuzumab y en el número de tratamientos previos para el cáncer metastásico (ninguno o $\geq 1^{\text{ra}}$ línea). El estudio se interrumpió cuando el análisis intermedio programado (N=475) reveló una eficacia superior de la rama trastuzumab más capecitabina y una baja incidencia de eventos en el SNC.

El análisis final confirmó que los resultados relativos al criterio de valoración principal no eran concluyentes debido al reducido número de eventos del SNC [8 pacientes (3,2%) del grupo tratado con la combinación de Tykerb® más capecitabina presentaron metástasis en el SNC como primer sitio de progresión, frente a 12 (4,8%) del grupo de la combinación de trastuzumab más capecitabina] (ver “Estudios Clínicos”). La Tabla 3 presenta los resultados finales de la SGP y de la SG. El análisis final confirmó la eficacia superior de la combinación de trastuzumab más capecitabina.

Tabla 3. Estudio EGF111438- Datos de eficacia (SLP y SG)

	SLP evaluada por los investigadores		SG	
	Lapatinib + capecitabina	Trastuzumab+ capecitabina	Lapatinib + capecitabina	Trastuzumab+ capecitabina
Todas las pacientes				
N	271	269	271	269
Cantidad de pacientes (%) con un evento ¹	59%	50%	26%	22%
Estimación de Kaplan-Meier (meses) ^a				
Mediana (IC del 95%)	6,6 (5,7; 8,1)	8,0 (6,1; 8,9)	22,7 (19,5; -)	27,3 (23,7; -)
CR estratificado ^b				
CR (IC del 95%)	1,30 (1,04; 1,64)		1,34 (0,95; 1,90)	
Valor de <i>p</i>	0,021		0,095	
Pacientes tratadas anteriormente con el trastuzumab				
N	167	159	167	159
Cantidad de pacientes (%) con un evento ¹	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Mediana (IC del 95%)	6,6 (5,7; 8,3)	6,1 (5,7; 8,0)	22,7 (20,1; -)	27,3 (22,5; 33,6)
CR (IC del 95%)	1,13 (0,85 ; 1,50)		1,18 (0,76 ; 1,83)	
Pacientes no tratadas anteriormente con el trastuzumab				
N	104	110	104	110
Cantidad de pacientes (%) con un evento ¹	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Mediana (IC del 95%)	6,3 (5,6; 8,1)	10,9 (8,3; 15,0)	NE ² (14,6; -)	NE ² (21,6; -)
CR (IC del 95%)	1,70 (1,15; 2,50)		1,67 (0,94; 2,96)	

a. Sobrevida Libre de Progresión (SLP): tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de primera progresión del cáncer o de la muerte por cualquier causa, o hasta la fecha de censura de los datos.

b. Estimación del cociente de riesgo (CR) del tratamiento según el modelo de Pike: >1 indica un mayor riesgo con la combinación de Tykerb® + capecitabina que con la de trastuzumab + capecitabina.

1. Evento de SLP: progresión o muerte; evento de SG: muerte por cualquier causa.

2. NE = no se evaluó porque no se alcanzó la mediana

Efecto de Tykerb® en las metástasis del SNC

En términos de las respuestas objetivas se ha constatado que la monoterapia con lapatinib ha mostrado una actividad mínima en el tratamiento de metástasis en el SNC confirmadas.

Tykerb® no se recomienda para la prevención de metástasis del SNC.

Combinación de Tykerb® y trastuzumab

Estudio EGF104900

Un ensayo aleatorizado (EGF104900) evaluó la eficacia y la seguridad de la combinación de Tykerb® más trastuzumab en el cáncer de mama metastásico. Para cumplir los requisitos, las pacientes debían padecer cáncer de mama metastásico estadio IV con amplificación del gen ErbB2 (o con hiperexpresión de proteínas), y haber recibido anteriormente un tratamiento con antraciclinas y taxanos. Además, el protocolo estipulaba que, según la evaluación de los investigadores, las pacientes debían haber mostrado una progresión del cáncer con el tratamiento más reciente a base de trastuzumab para el cáncer metastásico. La mediana del número de tratamientos para el cáncer metastásico a base de trastuzumab fue de tres. Las pacientes fueron aleatorizadas para recibir la combinación de Tykerb® (1000 mg por vía oral una vez al día) más trastuzumab (4 mg/Kg en forma de una dosis de carga IV seguida de 2 mg/Kg IV a la semana) (N = 148), o bien Tykerb® (1500 mg por vía oral una vez al día) (N = 148). Las pacientes con una progresión objetiva del cáncer que habían recibido lapatinib en monoterapia durante al menos 4 semanas, cumplían los requisitos para cambiar al tratamiento con la combinación. De las 148 pacientes que recibieron la monoterapia, 77 (52%) cumplieron los criterios para cambiar a la combinación al momento de la progresión del cáncer.

El principal objetivo de este estudio fue evaluar y comparar la SLP entre Tykerb® en combinación con trastuzumab y Tykerb® en monoterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico. Los objetivos secundarios incluyeron la evaluación y la comparación entre los dos grupos de tratamiento SG, la tasa de respuesta del tumor, el porcentaje de pacientes que obtuvieron un beneficio clínico y el tiempo hasta la observación de una respuesta.

La mediana de la edad fue de 51 años y el 13% de las pacientes tenían 65 años o más. El 94% eran de raza blanca y la mayoría de las pacientes de los dos grupos tenían metástasis viscerales (215 [73%] pacientes en total). Además, la mitad de las pacientes de la población del estudio tenían un cáncer sin Receptores Hormonales (RE- y RP-) (150 [51%] pacientes en total). La Tabla 4 presenta un resumen de los criterios de valoración de eficacia, mientras que la Tabla 5 contiene datos sobre la SG. La Tabla 6 presenta los resultados de los análisis de subgrupos basados en un factor de estratificación predefinido (presencia o ausencia de receptores hormonales).

Tabla 4. Estudio EGF104900 - Datos de eficacia (SLP, CR, TR)

	Tykerb® + trastuzumab (N = 148)	Tykerb® en monoterapia (N = 148)
Mediana de SLP ¹ (semanas) (IC del 95%)	12,0 (8,1; 16,0)	8,1 (7,6; 9,0)
CR (IC del 95%)	0,73 (0,57; 0,93)	
Valor de p	0,008	
TR (%) (IC del 95%)	10,3 (5,9; 16,4)	6,9 (3,4; 12,3)

1 Estimaciones basadas en el modelo de Kaplan-Meier.

Tabla 5. Estudio EGF- 104900- Datos de eficacia (SG)

	Tykerb® + trastuzumab (N = 148)	Tykerb® en monoterapia (N = 148)
Fallecidas	105	113
Mediana de la SG (meses) ¹ (IC del 95%)	14,0 (11,9; 17,2)	9,5 (7,6; 12,0)
CR (IC del 95%)	0,74 (0,57; 0,97)	
Valor de p	0,026	

¹ Estimaciones basadas en el modelo de Kaplan-Meier

Tabla 6. Estudio EGF104900- Resumen de los datos sobre SLP y SG en el subgrupo sin receptores hormonales

	Tykerb® + trastuzumab (N=75)	Tykerb® en monoterapia (N=75)	CR (IC del 95%)
SLP	15,4 semanas (8,4; 16,9)	8,2 semanas (7,4; 9,3)	0,73 (0,52; 1,03)
SG	17,2 meses (13,9; 19,2)	8,9 meses (6,7; 11,8)	0,62 (0,42; 0,90)

Tykerb® en combinación con letrozol y un inhibidor de aromatasa

Estudio EGF30008 – letrozol

Se estudió la combinación de Tykerb® y letrozol en el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos (Receptores de Estrógeno Positivos [RE+] y/o Receptores de Progesterona Positivos [RP+]). El estudio EGF30008 con placebo, comparativo, aleatorizado y doble ciego se llevó a cabo en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, hormonosensible, que no habían recibido ningún tratamiento previo para el cáncer metastásico. Un total de 1286 pacientes fueron aleatorizadas a la combinación de letrozol (2,5 mg una vez al día) más lapatinib (1500 mg una vez al día, N= 642) o a una combinación de letrozol más placebo (N= 644). La aleatorización se acompañó de una estratificación en función de los sitios afectados y de la administración previa de un tratamiento antiestrogénico adyuvante. El estado relativo a los receptores HER2 se determinó retrospectivamente en el laboratorio central. De todas las pacientes aleatorizadas al tratamiento, 219 tenían tumores con hiperexpresión de HER2 y conformaron la población principal predefinida para el análisis de la eficacia.

En la población HER2+, la SLP determinada por los investigadores fue significativamente mayor con la combinación de letrozol más Tykerb® que con letrozol + placebo (ver Tabla 7).

Tabla 7. Estudio EGF30008- Datos de eficacia SLP

	Población HER2+	
	N = 111	N = 108
	Tykerb® (1500 mg/día) + letrozol (2,5 mg/día) N= 111	Letrozol en monoterapia (2,5 mg/día) N=108
Mediana de SLP (semanas) (IC del 95%)	35,4 (24,1; 39,4)	13,0 (12,0; 23,7)
CR (IC del 95%)	0,71 (0,53; 0,96)	
Valor de p	0,019	

Los efectos beneficiosos de la combinación de Tykerb® más letrozol en la SLP de la población HER2+ se confirmaron en un análisis de regresión de Cox programado [CR=0,65 (IC del 95 %: 0,47-0,89) p = 0,008]. Además del efecto beneficioso en la SLP que se observó en la población, la combinación de Tykerb® más letrozol mejoró la tasa de respuesta objetiva con respecto a la monoterapia con el letrozol (27,9% y 14,8%, respectivamente), así como el porcentaje de pacientes que obtuvieron un beneficio clínico (47,7% y 28,7%, respectivamente).

Al momento del análisis final de la SLP [tras un seguimiento de 2,64 años (mediana)], los datos de sobrevida global no eran maduros y no había una diferencia significativa entre los grupos tratados de la población HER2+; circunstancia que no varió tras un período de seguimiento adicional (mediana >7,5 años; Tabla 8).

Tabla 8. Estudio EGF30008- Datos de eficacia (SG en la población HER2+)

	1500 mg/día de Tykerb® + 2,5 mg/día de letrozol	2,5 mg/día de letrozol + placebo
SG	N = 111	N = 108
Análisis programado de SG (realizado al momento del análisis final de la SLP, el 3 de junio de 2008)		
Mediana del seguimiento (años)	2,64	2,64
Fallecidas	50 (45%)	54 (50%)
CR ^a (IC del 95%)	0,77 (0,52; 1,14)	
Valor de p ^b	0,185	
Análisis final de SG (análisis retrospectivo realizado el 7 de agosto de 2013)		
Mediana del seguimiento (años)	7,78	7,55
Fallecidas	86 (77%)	78 (72%)
CR (IC del 95%)	0,97 (0, 7;1,33)	
Valor de p ^b	0,848	

Medianas obtenidas al aplicar el modelo de Kaplan-Meier; los cocientes de riesgo y los valores de p calculados con los modelos de regresión de Cox incluyeron ajustes para tomar en cuenta factores de pronóstico importantes.

- Estimación del cociente de riesgo del tratamiento: <1 indica un menor riesgo con la combinación de 2,5 mg de letrozol más 1500 mg de Tykerb® que con 2,5 mg de letrozol más placebo.
- Valor de p calculado con el modelo de regresión de Cox, con una estratificación en función del sitio afectado y de la administración o no de un tratamiento adyuvante previo en el momento de la selección.

Estudio LAP016A2307 - EGF114299 (ALTERNATIVO) - Cualquier Inhibidor de la Aromatasa (IA) [61].

La eficacia y seguridad de Tykerb® en combinación con un inhibidor de la aromatasa se confirmó en un estudio de Fase III. Las pacientes enroladas fueron mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico positivo para HR/HER2, que había progresado luego del régimen de quimioterapia con trastuzumab y terapias endocrinas.

El estudio se diseñó principalmente para evaluar un potencial beneficio de la SLP del bloqueo dual de HER2 (Tykerb® + trastuzumab) frente al bloqueo único de HER2 (Tykerb® o trastuzumab). Los 3 brazos de estudio contenían una IA.

Un total de 355 pacientes fueron randomizados en proporción 1:1:1 a Tykerb® 1000 mg + trastuzumab (dosis de carga: 8 mg/Kg; dosis de mantenimiento: 6 mg/Kg IV cada 3 semanas) + IA (N = 120), o trastuzumab (dosis de carga: 8 mg/Kg; dosis de mantenimiento: 6 mg/Kg IV cada 3 semanas) + IA (N = 117), o Tykerb® 1500 mg + IA (N = 118).

El criterio de valoración principal fue la SLP basada en la evaluación de radiología local que comparó Tykerb® + trastuzumab + IA vs trastuzumab + IA.

El estudio cumplió su objetivo principal, demostrando una reducción del riesgo estadística y clínicamente significativa del 38% en la SLP, y una prolongación de 5,4 meses de la mediana de la SLP en favor del tratamiento con Tykerb® + trastuzumab + IA. La mediana de la SLP (IC del 95%) fue de 11,0 meses (8,3; 13,8) para Tykerb® + trastuzumab + IA y 5,6 meses (5,4; 8,3) para trastuzumab + IA (ver Tabla 9).

Tabla 9. Resumen de la SLP del estudio EGF114299

	Tykerb® (1000 mg) + Trastuzumab +IA N=120	Tykerb® (1500 mg) +IA N=118	Trastuzumab + IA N=117
Eventos, n (%)	62 (52%)	75 (64%)	75 (64%)
Mediana de SLP (meses) (IC del 95%)	11,0 (8,3; 13,8)	8,3 (5,8; 11,1)	5,6 (5,4; 8,3)
CR⁽¹⁾ (IC del 95%)	0,62 (0,45; 0,88)	0,85 (0,62; 1,17)	-
Valor de p	0,0063	0,3159	-

⁽¹⁾ Cociente de riesgo estratificado para el tratamiento experimental en comparación con trastuzumab + IA

En este ensayo, el perfil de seguridad de los grupos de tratamiento fue consistente con la seguridad conocida de estos agentes.

Datos de toxicidad preclínica

Seguridad farmacológica

No se identificaron efectos neurológicos, respiratorios o cardiovasculares en un panel de estudios de seguridad farmacológica *in vitro* o en estudios de animales *in vivo* con lapatinib.

Toxicidad de dosis repetidas

Lapatinib fue evaluado en un estudio de dosis repetidas hasta 6 meses en ratas y hasta 9 meses en perros. Los principales efectos relacionados con el tratamiento fueron la

inflamación y atrofia de la piel y estructuras anexas, la degeneración e inflamación del tracto digestivo y órganos digestivos accesorios (incluyendo el hígado), glándula mamaria y próstata. Estos efectos fueron vistos a ≥ 60 mg/Kg/día en ratas y ≥ 40 mg/Kg/día en perros. El Nivel de Efecto Adverso No Observado (NOAEL) en ratas machos y hembras fue 60 mg/Kg/día y 10 mg/Kg/día, respectivamente, con una AUC estimada de 24,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ y 25,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$. El NOAEL en perros machos y hembras fue de 10 mg/Kg/día con una AUC estimada de 5,4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ y 8,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ respectivamente. Las exposiciones sistémicas correspondientes a estos niveles de dosis fueron 0,5 o 0,6 veces la exposición clínica en humanos para ratas machos y hembras y 0,1 y 0,2 veces la exposición clínica en humanos para perros machos y hembras respectivamente.

Carcinogenicidad y mutagenicidad

Los estudios sobre el poder cancerígeno de lapatinib por vía oral revelaron lesiones cutáneas graves con las dosis máximas administradas (150 y 300 mg/Kg/día en ratones machos, 300 mg/Kg/día en ratones hembras; 500 mg/Kg/día en ratas macho y 300 mg/Kg/día en ratas hembra). Comparando respecto a la exposición humana que se alcanza tras la administración de dosis de 1250 mg de Tykerb® y 2000 mg/m² de capecitabina, estas dosis dieron lugar a exposiciones (AUC) de hasta 1,7 veces mayores en ratones y en ratas macho, y de hasta 12 veces mayores en ratas hembra. No hubo indicios de poder cancerígeno en ratones. En ratas, se observó un aumento en la incidencia de hemangioma benigno de los ganglios linfáticos mesentéricos en los machos que recibieron 120 mg/Kg/día y hembras que recibieron 180 mg/Kg/día, aunque se mantuvo dentro del intervalo de referencia histórico. También se observó un aumento de la frecuencia de infartos renales y necrosis papilar en ratas hembra a ≥ 60 mg/Kg/día, respectivamente (5,8 y 8,2 veces comparado con la exposición clínica humana tras una exposición 6 y 8 veces mayor que la prevista en el ser humano tratado con 1250 mg de lapatinib y 2000 mg/m² de capecitabina. Se desconoce la importancia de estos hallazgos en el ser humano. Lapatinib no mostró efectos clastógenicos ni mutágenos en una serie de ensayos que incluyeron el ensayo de aberraciones cromosómicas en el hámster chino, la prueba de Ames, el ensayo de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos y un ensayo *in vivo* de aberraciones cromosómicas en médula ósea de rata.

Toxicidad reproductiva

Para obtener información sobre el impacto de Tykerb® (lapatinib) en la función reproductora (ver “Embarazo, lactancia, mujeres y hombres en edad fértil”).

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Sólo médicos con experiencia en la administración de medicamentos antineoplásicos deben emprender un tratamiento con el Tykerb®.

Antes de iniciar el tratamiento debe evaluarse la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) a fin de comprobar que los valores se sitúen dentro de los límites normales institucionales (ver “Advertencias” y “Precauciones”). Durante el tratamiento con Tykerb® es imprescindible seguir supervisando la FEVI para evitar que caiga por debajo del límite inferior del intervalo normal institucional (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración”).

Tykerb® debe administrarse al menos 1 hora antes o al menos 1 hora después de las comidas (ver “Interacciones – Efecto de los Alimentos” y “Características Farmacológicas/Propiedades”). La dosis diaria recomendada de Tykerb® no debe dividirse en varias tomas.

Las dosis omitidas no deben reponerse; el tratamiento debe continuar con la siguiente dosis diaria programada (ver “Sobredosificación”).

Consúltense los detalles posológicos y la información sobre seguridad farmacológica que figuran en la información completa relativa a la prescripción del medicamento coadministrado.

Población objetivo en general

Cáncer de mama metastásico con hiperexpresión de HER2

Tykerb® en combinación con capecitabina

La dosis recomendada de Tykerb® es de 1250 mg (cinco comprimidos) una vez al día y sin interrupción, en combinación con capecitabina.

La dosis recomendada de capecitabina es de 2000 mg/m²/día en 2 tomas (una cada 12 horas) durante los días 1 a 14 de un ciclo de 21 días (ver “Estudios clínicos”). La capecitabina debe tomarse con alimentos o en los 30 minutos siguientes a una comida.

Tykerb® en combinación con trastuzumab

La dosis recomendada de Tykerb® es de 1000 mg (cuatro comprimidos) una vez al día y sin interrupción, en combinación con trastuzumab.

La dosis recomendada de trastuzumab consiste en una dosis de carga Intravenosa (IV) de 4 mg/Kg seguida de 2 mg/Kg IV una vez a la semana (ver “Estudios clínicos”).

Tykerb® en combinación con un inhibidor de la aromataasa

La dosis recomendada de Tykerb® es de 1500 mg (seis comprimidos) una vez al día y sin interrupción, en combinación con un inhibidor de la aromataasa.

Cuando Tykerb® se combina con el inhibidor de la aromataasa letrozol, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg una vez al día. En caso de coadministración de Tykerb® con otro inhibidor de la aromataasa, la información de prescripción completa del medicamento en cuestión para conocer los detalles posológicos debe ser referida.

Suspensión del tratamiento y disminución de la dosis (en todas las indicaciones)

Eventos cardíacos (ver “Advertencias” y “Precauciones”)

Ante síntomas de disminución de la FEVI de grado 3 o superior según los Criterios Terminológicos para la Evaluación de Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (INC) de EE.UU., o si la FEVI cae por debajo del límite inferior del intervalo normal institucional, deberá interrumpirse la administración del Tykerb®. El tratamiento podrá reanudarse con una dosis menor después de un mínimo de 2 semanas (disminución de 1000 mg a 750 mg al día, de 1250 mg a 1000 mg al día o de 1500 mg a 1250 mg al día), siempre que la FEVI haya regresado a niveles normales y los síntomas hayan cedido. Según la información disponible, la mayoría de los casos de disminución de la FEVI se producen en las 12 primeras semanas de tratamiento, aunque solo se dispone de escasos datos sobre la exposición prolongada.

Enfermedad pulmonar intersticial / neumonitis (ver “Advertencias”, “Precauciones” y “Reacciones Adversas”)

Ante síntomas de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis de grado 3 o más, según los criterios CTCAE del INC, deberá suspenderse la administración de Tykerb®.

Diarrea (ver “Advertencias”, “Precauciones” y “Reacciones Adversas”)

La administración de Tykerb® debe interrumpirse en caso de diarrea de grado 3 según los criterios CTCAE del INC, o de grado 1 o 2 con factores de complicación (cólicos moderados a severos, náuseas o vómito de grado 2 o más según los criterios CTCAE del INC, degradación del estado general, fiebre, septicemia, neutropenia, hemorragia franca o deshidratación). El tratamiento con Tykerb® podrá reanudarse con una dosis menor (disminución de 1000 mg a 750 mg al día, de 1250 mg a 1000 mg al día o de 1500 mg a 1250 mg al día) una vez que la diarrea haya cedido y sea de grado 1 o menos. Lapatinib se suspenderá definitivamente en caso de diarrea de grado 4 según los criterios CTCAE del INC.

Reacciones cutáneas graves (ver “Advertencias” y “Precauciones”)

La administración de Tykerb® debe suspenderse en caso de exantema progresivo severo con ampollas o lesiones de la mucosa.

Otros efectos tóxicos

Deberá considerarse la suspensión temporal o definitiva de Tykerb® en caso de toxicidad de grado ≥ 2 según los criterios CTCAE del INC, pudiendo reanudar el tratamiento con la dosis normal de 1000 mg, 1250 mg o 1500 mg al día una vez que haya disminuido la toxicidad y sea de grado 1 o menos. En caso de recurrencia de la toxicidad, el tratamiento con Tykerb® podrá reanudarse con una dosis menor (disminución de 1000 mg a 750 mg al día, de 1250 mg a 1000 mg al día o de 1500 mg a 1250 mg al día).

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Se carece de experiencia sobre el tratamiento con Tykerb® de pacientes con disfunción renal grave; sin embargo, la disfunción renal normalmente no requiere modificaciones de la posología dado que menos del 2% de la dosis administrada (lapatinib y metabolitos) se elimina por vía renal (ver “Características Farmacológicas/Propiedades”).

Disfunción hepática

Lapatinib (Tykerb®) es metabolizado en el hígado. La disfunción hepática moderada y grave se ha asociado a aumentos del 56% y 85%, respectivamente, en la exposición sistémica. En pacientes con disfunción hepática, Tykerb® debe administrarse con precaución debido al aumento a la exposición (ver “Advertencias”, “Precauciones” y “Características Farmacológicas/Propiedades”).

La dosis de Tykerb® debe disminuirse en caso de disfunción hepática grave (clase C de la escala de Child-Pugh). Se prevé que tras una reducción de la dosis de 1250 a 750 mg al día o de 1500 a 1000 mg al día en pacientes con disfunción hepática grave, el Área Bajo la Curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (AUC) regresará a valores normales. Sin embargo, se carece de datos clínicos sobre este ajuste de la dosis en pacientes con disfunción hepática grave (ver “Advertencias”, “Precauciones” y “Características Farmacológicas/Propiedades”).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han demostrado la seguridad y la eficacia de Tykerb® en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (65 años o más)

Solo se dispone de escasos datos sobre el uso de Tykerb® en pacientes de 65 años o más; ver

la Tabla 10.

Tabla 10. Número de pacientes geriátricos.

Estudio clínico	≥65 años	≥75 años
Tykerb® + capecitabina (N=198) (EGF100151)	33 (17%)	2 (1%)
Tykerb® + trastuzumab (N=148) (EGF 104900)	23 (16%)	6 (4%)
Tykerb® + letrozol (N=642) (EGF30008)	285 (44%)	77 (12%)
Tykerb® en monoterapia (N=599) (EGF20002, EGF20008, EGF20009, EGF103009)	101 (17%)	24 (4%)

No se han mostrado diferencias de seguridad o eficacia en función de la edad para estos tratamientos. Otros informes derivados de la experiencia clínica no han revelado diferencias de respuesta entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes. Sin embargo, no puede descartarse la posibilidad de una mayor sensibilidad en pacientes geriátricos.

CONTRAINDICACIONES

Tykerb® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de sus componentes (ver “Reacciones Adversas”).

ADVERTENCIAS

Toxicidad cardíaca

Con Tykerb® se han notificado disminuciones de la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) (ver “Reacciones adversas”); en consecuencia, se requiere precaución al administrar Tykerb® a pacientes con afecciones que podrían alterar la función del ventrículo izquierdo. La FEVI debe evaluarse en todas las pacientes antes de iniciar un tratamiento con Tykerb® a fin de comprobar que los valores iniciales se sitúen dentro de los límites normales institucionales, y debe evaluarse periódicamente durante el tratamiento a fin de evitar que disminuyan hasta niveles inaceptables (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración” y “Estudios clínicos”).

Durante los estudios del programa de desarrollo clínico de Tykerb® se notificaron eventos cardíacos (incluidas disminuciones de la FEVI) en aproximadamente el 1% de las pacientes. Alrededor del 0,3% de aquellas tratadas con Tykerb® presentaron disminuciones sintomáticas de la FEVI. Sin embargo, al administrar la combinación de Tykerb® y trastuzumab a pacientes con cáncer metastásico, la incidencia de eventos cardíacos (incluidas disminuciones de la FEVI) fue mayor con la combinación (7%) que en el grupo que recibió solamente Tykerb® (2%) durante el estudio fundamental. La naturaleza e intensidad de los eventos cardíacos registrados en este estudio fueron comparables a las observadas previamente con el Tykerb®.

En un estudio cruzado y controlado con placebo en pacientes con tumores sólidos avanzados, se ha observado un aumento del intervalo QTc dependiente de la concentración (ver “Características Farmacológicas/Propiedades”). En consecuencia, se requiere precaución al administrar Tykerb® a pacientes que han presentado o podrían presentar una

prolongación del intervalo QTc. Esto puede incluir a pacientes con hipopotasemia, hipomagnesemia o síndrome del QT prolongado congénito, y a pacientes tratadas con antiarrítmicos u otros fármacos que prolongan el intervalo QT. Antes de administrar Tykerb® es necesario corregir la hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia.

Enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis

Tykerb® ha sido asociado con enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis (ver “Reacciones Adversas”). En consecuencia, es preciso vigilar la aparición de síntomas pulmonares que podrían indicar una enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración”).

Hepatotoxicidad

Se ha observado hepatotoxicidad (ALT o AST > 3 veces el límite superior normal y bilirrubina total > 1,5 veces el límite superior normal) en los ensayos clínicos (< 1% de las pacientes) y durante la experiencia de uso desde la comercialización del producto. La hepatotoxicidad puede llegar a ser grave y se han registrado muertes, aunque su relación con Tykerb® era dudosa. La hepatotoxicidad puede aparecer desde unos cuantos días hasta varios meses después de iniciar el tratamiento. Se requieren pruebas de la función hepática (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) antes de iniciar el tratamiento, cada 4 a 6 semanas durante el mismo y cuando lo exija el estado clínico de la paciente. El tratamiento con Tykerb® deberá suspenderse definitivamente en caso de alteraciones graves de la función hepática (ver “Reacciones Adversas”). Las pacientes portadoras de los alelos DQA1*02:01 y DRB1*07:01 del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) presentan un mayor riesgo de hepatotoxicidad durante el tratamiento con lapatinib. En un ensayo clínico aleatorizado a gran escala sobre la monoterapia con Tykerb® (EGF114471; n=1194), el riesgo total de daño hepático grave (ALT > 5 veces el límite superior normal, de grado 3 según los criterios CTCAE del INC) fue del 2 % (1:50), el riesgo fue del 8 % (1:12) en las portadoras de los alelos DQA1*02:01 y DRB1*07:01 y del 0,5 % (1:200) en las no portadoras. Los alelos del HLA que conllevan este riesgo son frecuentes en las poblaciones de raza blanca y de origen asiático, africano e hispano (del 15 al 25 %), y más raros entre la población japonesa (1 %). Se recomienda reducir la dosis de Tykerb® en pacientes con disfunción hepática grave. Si se produce una hepatotoxicidad severa durante el tratamiento, Tykerb® deberá suspenderse definitivamente (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración” y “Características Farmacológicas/Propiedades”).

Diarrea

Se han notificado casos de diarrea, incluidos algunos severos, durante el tratamiento con Tykerb® (ver “Reacciones Adversas”). La diarrea puede llegar a ser grave y se han registrado muertes. La diarrea suele manifestarse a principios del tratamiento con Tykerb®; en casi la mitad de las pacientes aparece durante los primeros 6 días y normalmente dura de 4 a 5 días. La diarrea inducida por Tykerb® es generalmente de baja intensidad; menos del 10% y del 1% de las pacientes presentan diarrea severa, de grados 3 y 4, respectivamente, según los criterios CTCAE del INC. La detección temprana de la diarrea y una intervención rápida son primordiales para optimizar su tratamiento. Las pacientes deben recibir instrucciones de notificar inmediatamente cualquier cambio de hábito defecatorio. Se recomienda prescribir rápidamente un antidiarreico (como la loperamida) tras las primeras heces no formadas. Los casos graves de diarrea pueden requerir la administración de electrolitos o líquidos por vía oral o intravenosa, el uso de antibióticos (p.ej. fluoroquinolonas) (sobre todo si la diarrea dura más de 24 horas, si va acompañada de fiebre o neutropenia de grado 3 o 4), así como la suspensión temporal o definitiva del tratamiento con Tykerb® (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración”).

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas graves con Tykerb®. Si se sospecha de eritema multiforme o de reacciones potencialmente mortales como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica (p.ej. exantema progresivo, a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa), se debe suspender el tratamiento con Tykerb® (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración”).

Tratamiento concomitante con inhibidores o inductores de la forma CYP3A4

Se requiere precaución al coadministrar Tykerb® con inhibidores o inductores de la forma CYP3A4 ya que existe un riesgo de aumento o disminución de la exposición a Tykerb®, respectivamente (ver “Precauciones”).

PRECAUCIONES

Interacciones

Lapatinib es metabolizado básicamente por la subfamilia CYP3A (ver “Características Farmacológicas/Propiedades”); por lo tanto, los inhibidores o inductores de esta subfamilia pueden alterar la farmacocinética de lapatinib.

Interacción con inhibidores del CYP3A4

En voluntarios sanos que recibieron ketoconazol, un inhibidor del CYP3A4, a una dosis de 200 mg dos veces al día durante 7 días, la exposición sistémica de lapatinib se vio aumentada aproximadamente 3,6 veces y la vida media aumentó 1,7 veces.

Debe procederse con precaución al coadministrar Tykerb® con inhibidores conocidos del CYP3A4 (p.ej. eritromicina, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, jugo de pomelo, ritonavir, saquinavir, cisapride, verapamilo, pimozida, nefazodona, ciclosporina) y es necesario vigilar estrictamente la respuesta clínica y la aparición de eventos adversos (ver “Advertencias” y “Precauciones”).

Los estudios de farmacocinética han indicado que, si resulta imprescindible coadministrarlo con un potente inhibidor del CYP3A4, la dosis de Tykerb® podría reducirse a 500 mg al día para obtener un AUC de lapatinib comparable a la observada sin la administración de tales inhibidores, por lo que debe tenerse en cuenta esta posibilidad. Sin embargo, se carece de datos clínicos sobre tal ajuste de la dosis en pacientes tratadas con inhibidores potentes de la CYP3A4. Si se suspende dicho inhibidor, se requiere un periodo de depuración de aproximadamente una semana antes de poder incrementar la dosis de lapatinib al nivel indicado.

Interacción con inductores del CYP3A4

En voluntarios sanos que recibieron carbamazepina, un inductor del CYP3A4, a una dosis de 100 mg dos veces al día durante 17 días, la exposición sistémica de lapatinib se vio disminuida aproximadamente 72%.

Debe procederse con precaución al coadministrar Tykerb® con inductores conocidos de la forma CYP3A4 (p.ej. rifampicina, rifabutina, fenitoína, carbamazepina o Hypericum perforatum (hierba de San Juan)) y es necesario vigilar estrictamente la respuesta clínica y la aparición de eventos adversos (ver “Advertencias” y “Precauciones”).

Los estudios de farmacocinética han indicado que, si resulta imprescindible coadministrarlo con un potente inductor de la CYP3A4, la dosis de Tykerb® podría ajustarse progresivamente de 1250 mg al día hasta 4500 mg al día, o de 1500 mg al día hasta 5500 mg al día, en función de la tolerabilidad; con esto se conseguirá un AUC de Tykerb® comparable a la observada sin tales inductores, por lo que debe tenerse en cuenta esta posibilidad. Sin embargo, se carece de datos clínicos sobre tal ajuste de la dosis en pacientes

tratadas con inductores potentes de la CYP3A4. Si se suspende dicho inductor, la dosis de lapatinib debe reducirse progresivamente durante un periodo de aproximadamente dos semanas hasta alcanzar la dosis indicada.

Fármacos que afectan el pH gástrico

Un tratamiento previo con un inhibidor de la bomba de protones (por ejemplo: esomeprazol) redujo la exposición a lapatinib un 27% en promedio (entre el 6% y el 49%). Este efecto disminuyó en función de la edad (de aproximadamente 40 a 60 años). En consecuencia, se requiere precaución al administrar Tykerb® a pacientes tratadas previamente con un inhibidor de la bomba de protones.

Efecto de Tykerb® con otros fármacos

In vitro, lapatinib inhibe la CYP3A4 con concentraciones similares a las que se alcanzan en la práctica clínica. La coadministración de Tykerb® con midazolam oral elevó el AUC del midazolam alrededor de un 45%, mientras que no se observó un aumento de importancia clínica cuando el midazolam se administró por vía intravenosa. Se requiere precaución al coadministrar Tykerb® con fármacos orales que son sustratos de la forma CYP3A4 y que tiene un estrecho margen terapéutico (ver “Características Farmacológicas/Propiedades”).

In vitro, lapatinib inhibe la CYP2C8 con concentraciones similares a las que se alcanzan en la práctica clínica. Se requiere precaución al coadministrar Tykerb® con sustratos de la forma CYP2C8 que tienen un estrecho margen terapéutico, como la repaglinida (ver “Características Farmacológicas/Propiedades”).

Terapia combinada, y terapia combinada de dosis no fijas

La coadministración de Tykerb® con el paclitaxel IV aumentó un 23% la exposición al paclitaxel, lo cual se explica por el efecto inhibidor de lapatinib en la forma CYP2C8 y la glucoproteína P (Pgp). Durante los estudios clínicos se observó que esta combinación aumentaba la incidencia y la intensidad de la diarrea y la neutropenia. Se requiere precaución al coadministrar Tykerb® y paclitaxel.

La coadministración de Tykerb® con docetaxel IV no alteró de manera significativa el AUC ni la Cmax de los dos fármacos; sin embargo, aumentó la incidencia de neutropenia inducida por el docetaxel.

La coadministración de Tykerb® con el irinotecán (en el marco de un esquema FOLFIRI) dio lugar a un aumento de aproximadamente el 40% del AUC del SN-38 (metabolito activo del irinotecán). Se desconoce el mecanismo exacto de esta interacción. Se recomienda precaución al coadministrar Tykerb® con el irinotecán.

La coadministración de lapatinib con capecitabina, letrozol o trastuzumab no produjo alteraciones significativas de la farmacocinética de estos fármacos, de los metabolitos de la capecitabina, ni de lapatinib (Tykerb®).

Efecto de Tykerb® en proteínas transportadoras:

Lapatinib es un sustrato de las proteínas transportadoras Pgp y BCRP (Proteína de Resistencia al Cáncer de Mama). Los inhibidores e inductores de estas proteínas pueden alterar la exposición a lapatinib o su distribución (ver “Características Farmacológicas/Propiedades”).

In vitro, lapatinib inhibe la proteína transportadora Pgp con concentraciones similares a las que se alcanzan en la práctica clínica. La coadministración de Tykerb® con digoxina oral aumentó el AUC de la digoxina un 98%. Se requiere precaución al coadministrar lapatinib con sustratos de la Pgp que tienen un estrecho margen terapéutico (p.ej. quinidina).

In vitro, lapatinib inhibe las proteínas transportadoras BCRP y OATP1B1. Aunque no se ha evaluado la importancia clínica de este efecto, no puede descartarse la posibilidad de que

lapatinib afecte la farmacocinética de sustratos de la BCRP (p.ej. topotecán, quinidina) y del OATP1B1 (p.ej. rosuvastatina) (ver “Características Farmacológicas/Propiedades”).

Interacciones fármaco-alimento/bebida

La ingestión de alimentos altera la biodisponibilidad de lapatinib (Ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración” y “Posología/Dosificación – Modo de Administración”).

El jugo de pomelo puede inhibir el CYP3A4 y la Pgp en la pared intestinal, pudiendo aumentar la biodisponibilidad de lapatinib, por lo que se deberá evitar consumirlo durante el tratamiento con Tykerb® (ver “Interacciones” y “Características Farmacológicas/Propiedades”).

Embarazo, lactancia, mujeres y hombres en edad fértil

Embarazo

Resumen de riesgo

Se desconocen los efectos de lapatinib en la gestación humana. Las mujeres embarazadas deberán ser advertidas del riesgo potencial para el feto. Tykerb® deberá usarse durante el embarazo únicamente si los beneficios esperados justifican los posibles riesgos para el feto.

Lapatinib no mostró ningún poder teratógeno en estudios en ratas y conejas gestantes, pero causó anomalías menores con dosis maternotóxicas (ver “Características Farmacológicas/Propiedades”).

Datos en animales

En estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejos, animales en gestación recibieron dosis orales de lapatinib de 20, 60 y 120 mg/Kg/día durante la organogénesis.

No hubo efectos teratogénicos, pero sí anomalías menores (arteria umbilical izquierda, costilla cervical y osificación precoz) con la dosis maternotóxica de 120 mg/Kg/día (aproximadamente 6,4 veces la exposición clínica en humanos basada en la AUC, seguida de una dosis de 1250 mg de lapatinib más capecitabina).

En conejos, lapatinib fue asociado con dosis maternotóxicas a 60 y 120 mg/Kg/día durante la organogénesis (aproximadamente 0,07 y 0,2 veces la exposición clínica en humanos basada en la AUC, seguida de una dosis de 1250 mg de lapatinib mas capecitabina) y abortos a 120 mg/Kg/día. La maternotóxicidad fue asociada con la disminución del peso de los fetos y variaciones esqueléticas menores.

En un estudio de desarrollo pre y postnatal, se les dio a ratas dosis orales de 20, 60 y 120 mg/Kg/día desde la gestación hasta el destete. Dosis de 60 y 120 mg/Kg/día (aproximadamente 3,3 y 6,4 veces la exposición clínica en humanos respectivamente, basada en la AUC, seguido de una dosis de 1250 mg de lapatinib más capecitabina) llevaron a una disminución de la sobrevivencia postnatal F1 (91% y 34% de las crías murieron al cuarto día luego del nacimiento, a dosis de 60 y 120 mg/Kg/día respectivamente). La dosis no-efectiva más alta para este estudio fue 20 mg/Kg/día (aproximadamente igual a la exposición clínica en humanos basada en AUC).

Lactancia

Resumen de Riesgos

No hay datos de la presencia de lapatinib en la leche materna humana, o del efecto de lapatinib en lactantes o en la producción de leche materna. Dado que muchos fármacos son transferidos hacia la leche materna y que lapatinib podría provocar reacciones adversas

serias en los lactantes, se aconseja a las mujeres no amantar mientras reciben Tykerb® y por lo menos luego de 5 días después de la última dosis.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Anticoncepción

En base a hallazgos en estudios en animales, lapatinib puede causar daño fetal. Se debe aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces (métodos que den como resultado porcentajes de embarazo menores al 1%) mientras reciban Tykerb® y por lo menos luego de 5 días después de la última dosis.

Infertilidad

El efecto de lapatinib en la fertilidad humana es desconocido. No hubo efectos en la función gonadal de ratas, apareamiento o fertilidad en dosis de hasta 120 mg/Kg/día en hembras y 180 mg/Kg/día en machos (aproximadamente 6,4 veces y 2,6 veces la exposición clínica en humanos basada en la AUC, seguido de una dosis de 1250 mg de lapatinib más capecitabina).

Sin embargo, cuando a ratas hembras se les dio una dosis oral de lapatinib durante la reproducción y los primeros 6 días de gestación, se observó una disminución significativa de fetos vivos a dosis de 120 mg/Kg/día y en el peso del feto a dosis de 60 mg/Kg/día (aproximadamente 6,4 veces y 3,3 veces la exposición clínica en humanos basada en la AUC, seguido de una dosis de 1250 mg de lapatinib más capecitabina).

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Datos de ensayos clínicos

Se ha evaluado la seguridad de Tykerb® en monoterapia o en combinación con otras quimioterapias para distintos tipos de cáncer en > de 20000 pacientes, de los cuales 198 lo recibieron en combinación con capecitabina, 149 con trastuzumab, y 654 con letrozol (ver “Estudios clínicos”).

Resumen tabulado de las reacciones adversas a los medicamentos de los ensayos clínicos

Los eventos adversos provenientes de estudios clínicos se listan de acuerdo al Sistema de Clasificación de Órganos (SCO) según MedDRA. En cada SCO, los eventos adversos son clasificados en base a la categoría de frecuencia, los más frecuentes listados primeros. Las categorías de frecuencia de las reacciones adversas se definen de la siguiente manera: reacciones muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10000$).

Reacciones adversas de Tykerb® en monoterapia

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con Tykerb®:

Tabla 11 Reacciones adversas notificadas en asociación con Tykerb®

Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema inmunitario	
Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia ¹	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	

Anorexia	Muy frecuentes
Trastornos cardíacos	
Fracción de eyección ventricular izquierda disminuida ²	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea, que puede llegar a provocar deshidratación ³	Muy frecuentes
Náuseas	Muy frecuentes
Vómitos	Muy frecuentes
Trastornos hepato biliares	
Hepatotoxicidad ⁴	Poco frecuente
Hiperbilirrubinemia ⁵	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Erupción cutánea ³ (incluye dermatitis acneiforme)	Muy frecuentes
Trastornos de las uñas, incluida la paroniquia	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Fatiga	Muy frecuentes

¹ Ver “Contraindicaciones”.

² Se notificaron disminuciones de la FEVI en aproximadamente el 1% de las pacientes, y más del 70% de los casos fueron asintomáticos. Las disminuciones de la FEVI se resolvieron o mejoraron en más del 70% de los casos al suspender Tykerb®. Alrededor del 0,3% de las pacientes tratadas con Tykerb® presentaron disminuciones sintomáticas de la FEVI. Entre los eventos adversos observados figuraban la disnea, la insuficiencia cardíaca y las palpitaciones (ver “Posología/Dosificación – Modo de administración” y “Advertencias” y “Precauciones”).

³ Por lo general, las diarreas y las erupciones fueron de grado bajo (la mayoría de los eventos de diarrea fueron de grado 1 o 2) y no obligaron a la suspensión definitiva de Tykerb®. La diarrea responde bien a medidas proactivas (ver “Advertencias” y “Precauciones”). Los casos de erupción fueron por lo general pasajeros (ver “Posología/Dosificación – Modo de administración”).

⁴ ALT o AST > 3 × LSN y bilirrubina total > 1,5 × LSN o eventos hepato biliares graves asociados con lapatinib o casos de ley de Hy.

⁵ Las elevaciones de la bilirrubina podrían deberse a la inhibición, por parte de lapatinib, de la captación hepática mediada por el OATPB1B1 o de la eliminación biliar mediada por la glucoproteína P (gpP) o la proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama (BCRP).

Reacciones adversas de Tykerb® en combinación con capecitabina

Además de las reacciones adversas observadas con Tykerb® en monoterapia, se notificaron las siguientes reacciones adversas de la combinación de Tykerb® y capecitabina en el estudio EGF100151 (con una diferencia de frecuencia > 5% frente a la capecitabina en monoterapia). Estos datos se basan en la administración de esta combinación a 198 pacientes.

Tabla 12. Reacciones adversas que ocurrieron en el estudio EGF100151 con un aumento de frecuencia > 5% versus capecitabina en monoterapia

Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales	
Dispepsia	Muy frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Piel seca	Muy frecuentes

Las reacciones adversas indicadas en la Tabla 13 se han notificado asociadas a Tykerb® y capecitabina, pero su frecuencia fue similar a la observada en el grupo de la capecitabina en monoterapia.

Tabla 13. Otras reacciones adversas registradas en el estudio EGF100151 con una frecuencia similar a la observada con la capecitabina en monoterapia

Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos psiquiátricos	
Insomnio	Muy frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	
Estomatitis	Muy frecuentes
Estreñimiento	Muy frecuentes
Dolor abdominal	Muy frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Dolor en una extremidad	Muy frecuentes
Dolor de espalda	Muy frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Inflamación de la mucosa	Muy frecuentes

Reacciones adversas de lapatinib en combinación con trastuzumab

No se notificaron reacciones adversas adicionales con la combinación de Tykerb® y trastuzumab. Se registró un aumento de la incidencia de toxicidad cardíaca, pero la naturaleza y severidad de estos eventos fueron comparables a las observadas durante el programa de desarrollo clínico de Tykerb® (ver “Advertencias” y “Precauciones”). Estos datos se basan en la administración de esta combinación a 149 pacientes en la fase III del estudio EGF104900.

Reacciones adversas de lapatinib en combinación con letrozol

Además de las reacciones adversas observadas con Tykerb® en monoterapia, se han notificado las siguientes reacciones adversas con la combinación de Tykerb® y letrozol (aumento de la frecuencia > 5% frente al letrozol en monoterapia) en el estudio EGF3008.

Estos datos se basan en la administración de esta combinación a 654 pacientes.

Tabla 14. Reacciones adversas registradas en el estudio EGF30008 con una diferencia de frecuencia > 5% en comparación con el letrozol en monoterapia

Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Epistaxis	Muy frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Alopecia	Muy frecuentes
Piel seca	Muy frecuentes

Datos de post comercialización

Las siguientes reacciones adversas han derivado de la experiencia post comercialización con Tykerb® a través de los informes de casos espontáneos y de la literatura. Debido a que estas reacciones se informaron voluntariamente de una población de tamaño incierto, no es posible estimar la frecuencia, por lo tanto, se clasifica como “desconocido”. Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clase de sistema de órganos, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 15. Reacciones adversas a partir de informes espontáneos y de literatura (frecuencia desconocida)

Reacción adversa
Trastornos cardíacos
Arritmias ventriculares/ <i>torsade de pointes</i>
Intervalo QT prolongado del electrocardiograma
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Reacciones adversas cutáneas severas, como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica.
Fisuras cutáneas ¹

¹ La frecuencia de fisuras cutáneas en el conjunto de datos de ensayos clínicos combinados fue del 4,9% (común).

Información para profesionales médicos

El producto Tykerb® cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe un antídoto específico para la inhibición de la fosforilación de la tirosina del EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) (ErbB1) o del oncogén HER2/neu (ErbB2). La dosis oral máxima de lapatinib administrada en los ensayos clínicos ha sido de 1800 mg una vez al día.

Tomar Tykerb® más frecuentemente que lo recomendado podría dar lugar a concentraciones

séricas superiores a las registradas en ensayos clínicos; por lo tanto, no deben compensarse las dosis omitidas, sino que el tratamiento debe continuar con la siguiente dosis programada (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración”).

Se han notificado casos de sobredosis tanto asintomáticos como sintomáticos con Tykerb®. Los síntomas concordaron con el perfil conocido de eventos adversos de Tykerb® (ver “Reacciones Adversas”) y, en algunos casos se registró dolor a la presión en el cuello cabelludo, taquicardia sinusal (con ECG normal en otros aspectos) o inflamación de la mucosa.

Lapatinib (Tykerb®) no se excreta en un grado importante por vía renal y se une considerablemente a las proteínas plasmáticas, por lo que se prevé que la hemodiálisis no acelerará su eliminación.

Se aplicarán medidas adicionales en función del estado clínico de la paciente o según las recomendaciones del centro nacional de control de intoxicaciones, de haberlo.

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.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 140 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 53.860

®Marca Registrada

Elaborado en: SC Sandoz SRL, Targu Mures, Rumania. Industria Rumana.

Elaborado en: Glaxo Operations UK Limited – Ware, Inglaterra. Industria Inglesa.

Acondicionado por: Glaxo Wellcome S.A. – Burgos, España.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Este medicamento es libre de Gluten



CDS: 18/Ago/2021

Tracking Number: 2021-PSB/GLC-1217-s



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-92709462- NOVARTIS - Prospectos - Certificado N53.860

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.03.14 09:00:49 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.14 09:00:50 -03:00

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Novartis

TYKERB® LAPATINIB

Comprimidos Recubiertos
Venta bajo receta archivada

Lea este prospecto detenidamente antes de administrar TYKERB®

Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.

Si tiene alguna duda, pregunte a su médico.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades. Puede dañarlos incluso si tienen los mismos síntomas que usted.

Si alguno de los efectos secundarios lo afecta de forma severa o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico.

FÓRMULA

Cada comprimido de TYKERB® 250 mg contiene:

Lapatinib (Como Ditosilato de Lapatinib Monohidrato 405,0 mg).....250 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina 387,0 mg; Povidona K30 58,5 mg; Glicolato sódico de almidón (tipo A) 40,5 mg; Estearato de magnesio 9,0 mg; Opadry amarillo (YS-1-12524-A) 27 mg.

En este prospecto

- ✓ ¿Qué es TYKERB® y para qué se utiliza?
 - ✓ Antes de tomar TYKERB®
 - ✓ Forma de utilizar TYKERB®
 - ✓ Posibles efectos adversos.
 - ✓ ¿Cómo conservar TYKERB®?
 - ✓ Presentación
-
- ✓ ¿Qué es TYKERB® y para qué se utiliza?

TYKERB® pertenece a un grupo de medicamentos denominado *inhibidores de proteína quinasa* y se usa para el tratamiento de **determinados tipos de cáncer de mama**. El cáncer de mama es causado por células que se dividen anormalmente en los senos. Estas células pueden alcanzar otros tejidos del cuerpo en una etapa posterior de un proceso llamado metástasis. TYKERB® puede frenar el crecimiento de células cancerosas, o incluso eliminarlas.

TYKERB® se utiliza para el tratamiento del **cáncer de mama metastásico** (cáncer que se ha expandido más allá del tumor original) que produce grandes cantidades de una sustancia llamada HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano). El HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) se produce en la superficie de las células tumorales.

TYKERB® también se utiliza en combinación con un inhibidor de la aromatasa, para el tratamiento del cáncer de mama cuyo crecimiento es favorecido por dos hormonas llamadas estrógeno y progesterona (**cáncer de mama metastásico hormonosensible**).

TYKERB® se toma junto con otros fármacos antineoplásicos como **capecitabina**, **trastuzumab** o con un **inhibidor de la aromatasa**. La información sobre estos medicamentos figura en sus respectivos prospectos de información para el paciente.

Se desconoce si TYKERB® es seguro y efectivo en niños.

Solo debe tomar TYKERB® si se lo prescribió un médico.

Como funciona TYKERB®

TYKERB® bloquea la acción de una proteína llamada “receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)” la cual hace que las células cancerosas crezcan y se dividan para generar nuevas células cancerosas. Por lo tanto, TYKERB® reduce el crecimiento de estas células y su habilidad para generar nuevas células cancerosas, o incluso las elimina. Si tiene cualquier pregunta de cómo funciona TYKERB® o porque este medicamento le ha sido prescripto, pregúntele a su médico.

✓ Antes de tomar TYKERB®

Siga las instrucciones de su médico cuidadosamente, ya que pueden diferir de la información general contenidas en este prospecto.

No tome TYKERB®

- si es alérgico (*hipersensible*) al ditosilato de lapatinib o a cualquiera de los demás componentes de TYKERB®. Si cree que puede ser alérgico, consulte con su médico. Si cualquiera de estos eventos aplica para usted, no tome TYKERB® y dígame a su médico.

Advertencias y Precauciones

➔ Si piensa que alguna de estas restricciones se aplica a su caso, **no tome TYKERB®** hasta consultar con su médico:

- si padece algún **trastorno cardíaco** como ritmo cardíaco irregular.
- si padece algún **trastorno pulmonar** o si tiene dificultades para respirar, incluyendo dolor al respirar.
- si padece algún **trastorno hepático**.
- si está tomando medicamentos usados para el tratamiento de ciertas infecciones (como ketoconazol, itraconazol, rifampicina) o para el tratamiento de epilepsias (carbamazepina, fenitoína) (ver “*Uso de otros medicamentos con TYKERB®*”)
- si come pomelo o toma jugo de pomelo (ver “*Uso TYKERB® con alimentos y bebidas*”)

➔ **Consulte con su médico inmediatamente si tiene cualquiera de estos síntomas durante el tratamiento con TYKERB®:**

Diarrea

- Informe inmediatamente de cualquier cambio serio en los hábitos intestinales, como heces sueltas.

Su médico puede decidir suspender temporariamente o reducir su dosis de TYKERB® para permitirle que su función intestinal se normalice, o suspenderlo permanentemente.

Reacciones cutáneas graves

- Si experimenta reacciones cutáneas graves como exantema, piel roja, ampollas en los labios; descamación en ojos, boca o piel (signos de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica).

Su médico puede decidir suspender temporalmente o permanentemente el tratamiento con TYKERB® para permitir la recuperación de su piel.

Monitoreo durante el tratamiento con TYKERB®

Su corazón, pulmones y funcionamiento de su hígado serán chequeados regularmente antes y durante el tratamiento con TYKERB®. Su médico puede decidir ajustar la dosis o, suspender temporariamente o permanentemente el tratamiento basado en los resultados de los exámenes.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

TYKERB® no debe utilizarse en niños o adolescentes menores de 18 años ya que no se conoce si es seguro o efectivo en estos pacientes.

Adultos mayores (mayores de 65 años)

Si usted tiene 65 años o más, puede usar TYKERB® a las mismas dosis que otros adultos.

Uso de otros medicamentos con TYKERB® (interacciones con otros medicamentos)

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o piensa tomar otros medicamentos, incluyendo plantas medicinales y otros medicamentos adquiridos sin receta, ya que pueden interactuar con TYKERB®. Esto incluye en particular:

- eritromicina, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, rifabutina, rifampicina, telitromicina (para el tratamiento de **infecciones**)
- ritonavir, saquinavir (para el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH))
- cisapride (para el tratamiento de **afecciones digestivas**)
- fármacos que reducen la acidez gástrica (para el tratamiento de **úlceras gástricas** o de la **indigestión**) como el esomeprazol.
- quinidina, digoxina (para el tratamiento de **afecciones cardíacas**)
- verapamilo (para el tratamiento de la **hipertensión** o de la **angina de pecho**)
- rosuvastatina (para el tratamiento de la **hipercolesterolemia**)
- repaglinida (para el tratamiento de la **diabetes**)
- fenitoína, carbamazepina (para el tratamiento de **convulsiones epilépticas**)
- pimozida (para el tratamiento de **trastornos mentales**)
- nefazodona (para el tratamiento de **depresión**)
- hierba de San Juan o hipérico (extracto de planta que se usa para tratar la **depresión**)
- Midazolam (anestésico utilizado para la sedación antes de cirugías)
- ciclosporina (para prevenir el rechazo de un trasplante de órganos)
- topotecán, paclitaxel, irinotecán, docetaxel (para el tratamiento del **cáncer**)

Si está tomando cualquiera de estos fármacos, su médico tal vez le deba prescribir otro medicamento.

También le deberá decir a su médico si le recetaron un medicamento nuevo, mientras está tomando TYKERB®.

Uso de TYKERB® con alimentos y bebidas

Se debe tomar TYKERB® al menos una hora antes o una hora después de comer.
No consuma pomelo o jugo de pomelo durante su tratamiento con TYKERB®, ya que puede disminuir su efectividad y aumentar la posibilidad de sufrir efectos adversos.

Embarazo y lactancia

Si está **embarazada** o **piensa que podría estarlo**, o si **prevé embarazarse**, consulte a su médico antes de tomar este medicamento

No amamante a su niño mientras toma TYKERB®, y luego de 5 días después de la última dosis ya que podría dañar a su bebé. Dígale a su médico si está amamantando.
Su médico le comentará los riesgos de tomar TYKERB® durante el embarazo o la lactancia materna.

Mujeres con potencial de quedar embarazadas

TYKERB® puede dañar a su hijo en gestación. Utilice un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento y, por lo menos, 5 días luego de finalizar la toma de TYKERB®. Consulte a su médico sobre métodos anticonceptivos eficaces.
Si queda embarazada o piensa que podría estarlo, dígale a su médico de inmediato.

✓ **Forma de utilizar TYKERB®**

Siga exactamente las instrucciones de administración de TYKERB® indicadas por su médico.
En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.
No exceda la dosis recomendada prescrita por su médico.

¿Cuánto tomar de TYKERB®?

Su médico le dirá exactamente cuántos comprimidos de TYKERB® debe tomar.

- Pacientes que toman TYKERB® en combinación con capecitabina:
la dosis diaria habitual es de 1250 mg (5 comprimidos recubiertos) una vez al día en combinación con capecitabina.
- Pacientes que toman TYKERB® en combinación con trastuzumab:
la dosis diaria habitual es de 1000 mg (4 comprimidos recubiertos) una vez al día en combinación con trastuzumab.
- Pacientes que toman TYKERB® en combinación con un inhibidor de la aromatasa:
la dosis diaria habitual es de 1500 mg (6 comprimidos recubiertos) una vez al día en combinación con un inhibidor de la aromatasa.

Su médico le dirá la dosis de capecitabina, trastuzumab o inhibidor de la aromatasa que deberá tomar y cuando tomarla.

Dependiendo de cómo sea su respuesta al tratamiento con TYKERB® o si ha tenido problemas cardiacos, de pulmón o hígado, o ha experimentado episodios serios de diarrea o reacciones cutáneas durante el tratamiento con TYKERB®, su médico le podrá prescribir una dosis menor o suspender temporariamente el tratamiento.

¿Cuándo tomar TYKERB®?

Tome TYKERB® una vez al día, al menos 1 hora antes o 1 hora después de las comidas.

Tome la dosis diaria habitual de TYKERB® en el mismo horario.

Tomar la dosis de TYKERB® en el mismo horario cada día le ayudará a recordar cuando debe tomarla.

¿Cómo tomar TYKERB®?

Los comprimidos recubiertos de TYKERB® deben ser ingeridos enteros con un vaso de agua. No debe masticar los comprimidos, aplastarlos o partirlos antes de tomarlos.

Si tiene que tomar otro medicamento para tratar su cáncer de mama además de TYKERB®, siga las instrucciones de su médico en como tomar ese medicamento.

En función de su respuesta al tratamiento, su médico podría indicarle que disminuya la dosis de TYKERB® o que suspenda el tratamiento temporalmente.

¿Cuánto tiempo tomar TYKERB®?

Continúe tomando TYKERB® durante el tiempo que su médico se lo indique.

Este es un tratamiento a largo plazo que puede continuar por meses o años. Su médico controlará regularmente el estado de su enfermedad para verificar que el tratamiento esté teniendo el efecto deseado.

Si tiene preguntas sobre cuánto tiempo tomar TYKERB® consulte con su médico.

Si toma más TYKERB® del que debiera

Si ha tomado demasiado TYKERB® o si otra persona ha tomado accidentalmente este medicamento, contacte de inmediato a su médico u hospital. De ser posible, lleve consigo el envase de TYKERB®. Puede ser necesario tratamiento médico.

***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, (011) 4658 7777***

Si olvida tomar TYKERB®

Si olvido tomar una dosis, omítala y continúe como de costumbre. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si deja de tomar TYKERB®

No interrumpa la toma de TYKERB® a menos que se lo indique su médico. Es probable que si suspende su tratamiento con TYKERB® empeore su condición.

Si tiene más preguntas sobre cuánto tiempo tomar TYKERB®, consulte con su médico.

✓ **Posibles efectos adversos**

Al igual que con todos los medicamentos, los pacientes tratados con TYKERB® en monoterapia o en combinación con capecitabina, trastuzumab o un inhibidor de la aromatasas, pueden experimentar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Se han observado estos efectos adversos con TYKERB®, listados a continuación, al administrarlo solo o en combinación con capecitabina, trastuzumab o letrozol.

➔ **Algunos de los efectos adversos pueden ser serios**

Deje de tomar TYKERB® y busque ayuda médica de inmediato si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos:

Efectos adversos muy frecuentes

Estos pueden afectar a **más de 1 de cada 10 personas:**

- Fiebre, dolor de garganta, infecciones frecuentes como signo de nivel bajo de glóbulos blancos (leucopenia).

- Piel pálida, debilidad, infecciones frecuentes con fiebre, escalofríos y dolor de garganta como signos de nivel bajo de glóbulos rojos (anemia).

Efectos adversos frecuentes

Estos pueden afectar a **1 de cada 10** personas:

- Trastornos cardíacos – que pueden dar lugar a arritmias y disnea (disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda).

Efectos adversos poco frecuentes

Estos pueden afectar a **1 de 100** personas:

- Ojos o piel amarillentos acompañados de comezón (*ictericia*), orina oscura o dolor o molestias en la parte superior derecha del estómago (hepatotoxicidad o hiperbilirrubinemia).
- Tos y dificultad para respirar (enfermedad pulmonar intersticial y/o neumonitis).

Efectos adversos raros

Estos pueden afectar a **1 de cada 1000** personas:

Los síntomas incluyen:

- Erupción cutánea (con ampollas y comezón), Enrojecimiento de la piel, Urticaria, Jadeo inusual, dificultad para respirar o tos, Inflamación de párpados, labios, cara o lengua, Coloración azul de los labios, lengua o piel, Dolor muscular o articular, Mareos, aturdimiento o pérdida de conciencia (desmayos), Hipotensión (signos de reacciones alérgicas severas).

Efectos adversos de frecuencia desconocida:

- Latidos irregulares del corazón (arritmias ventriculares/ Torsade de Pointes).
- Cambio en la actividad eléctrica del corazón (intervalo QT prolongado en el electrocardiograma).
- Erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, formación de ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre o cualquier combinación de éstos (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica).

Otros posibles efectos adversos

Otros posibles efectos adversos incluyen los listados a continuación. Si estos efectos adversos son severos, dígaselo de inmediato a su médico.

Efectos adversos muy frecuentes

Estos pueden afectar a **más de 1 de cada 10** personas:

- Diarrea (que puede ser mortal si es severa)
- ➔ **póngase en contacto inmediatamente con su médico** al primer signo de diarrea (heces sueltas), ya que es importante empezar un tratamiento de inmediato. Asimismo, si la diarrea empeora, comuníquelo de inmediato a su médico.
- Reacción cutánea o dolor en las palmas de las manos o las plantas de los pies, incluyendo hormigueo, entumecimiento, dolor, inflamación o enrojecimiento (eritrodisestesia palmoplantar o síndrome de la mano-pie)
- Dolor muscular
- Entumecimiento, hormigueo o debilidad en brazos y piernas
- Pérdida del apetito (anorexia)
- Indigestión o dolor estomacal (dispepsia)
- Náuseas o vómito
- Estreñimiento
- Cansancio (fatiga)

- Pérdida de cabello inusual o adelgazamiento del cabello (alopecia)
- Hemorragia nasal (epistaxis)
- Dolor en la boca o úlceras bucales (inflamación de la mucosa)
- Problemas para dormir (insomnio)
- Dolor de espalda
- Dolor en las extremidades
- Piel seca
- Erupción cutánea

Efectos adversos frecuentes

Estos pueden afectar a **1 de cada 10** personas:

- Dolor de cabeza
- Trastornos de las uñas – como infección e inflamación de la parte inferior de la (cutícula) (por ejemplo, paroniquia).
- Grietas profundas en la piel o piel agrietada (fisuras cutáneas).

Si presenta efectos adversos

➔ Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es **grave o problemático** o si presenta algún otro no mencionado en este prospecto, **informe a su médico**.

✓ ¿Cómo conservar TYKERB®?

Conservar a menos de 30°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

✓ **Presentación**

Envases conteniendo 140 comprimidos recubiertos.

**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**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 53.860
®Marca Registrada

Elaborado en: SC Sandoz SRL, Targu Mures, Rumania. Industria Rumana.

Elaborado en: Glaxo Operations UK Limited – Ware, Inglaterra. Industria Inglesa.
Acondicionado por: Glaxo Wellcome S.A. – Burgos, España.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Este medicamento es libre de Gluten



BPL: 18/Ago/2021

Tracking Number: 2021-PSB/GLC-1217-s



IMIRTZIAN Sergio
CUIL 20176058030



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-92709462- NOVARTIS - inf pacientes - Certificado N53.860

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.03.14 09:01:02 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.14 09:01:00 -03:00