



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº **6683**

BUENOS AIRES, **19 AGO 2015**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003164-15-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TYKERB / LAPATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LAPATINIB 250 mg, aprobada por Certificado Nº 53.860.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

fo  
7  
man

1



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

DISPOSICIÓN Nº

**6 6 8 31**

Que a fojas 182 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada TYKERB / LAPATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LAPATINIB 250 mg, aprobada por Certificado Nº 53.860 y Disposición Nº 3454/07, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 58 a 126.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3454/07 los prospectos autorizados por las fojas 58 a 80, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

Rp.  
Am  
/



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

DISPOSICIÓN N° **6683**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.860 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003164-15-8

DISPOSICIÓN N° **6683**

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

fp.  
Mon



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6683** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.860 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:  
Nombre comercial / Genérico/s: TYKERB / LAPATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LAPATINIB 250 mg.  
Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3454/07.  
Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007772-07-4.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6375/13.	Prospectos de fs. 58 a 126, corresponde desglosar de fs. 58 a 80.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de

Rp.  
Mora



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

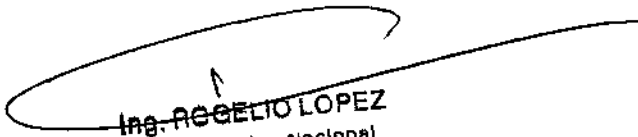
Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Autorización N° 53.860 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del  
mes de..... **19 AGO 2015**

Expediente N° 1-0047-0000-003164-15-8

DISPOSICIÓN N° **6683**

Jfs

  
Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

R.  
M.A.  
7

668  
19 AGO 2015



## PROYECTO DE PROSPECTO

### TYKERB® LAPATINIB 250 mg Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Inglesa / Española

#### FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido de TYKERB® 250 mg contiene:  
Ditosilato de Lapatinib Monohidrato 405,0 mg (equivalente a 250 mg de Lapatinib); 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: Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, inhibidores de la protein kinasa, (Código ATC: L01XE07).

#### 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 antraciclinas 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 trastuzumab en combinación con un inhibidor de aromatasa, para esta población de pacientes.

#### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

##### *Propiedades farmacodinámicas*

##### Mecanismo de acción

Lapatinib, una 4-anilinoquinazolina, es un inhibidor de los dominios intracelulares tirosin kinasa de los receptores EGFR (ErbB1) y HER2 (ErbB2) (valores estimados de  $K_i^{app}$  de 3nM y 13nM, respectivamente) con una velocidad de eliminación lenta desde estos receptores (vida media mayor que o igual a 300 minutos). Lapatinib inhibe el crecimiento de células tumorales mediado por ErbB *in vitro* y en varios modelos en animales.

La combinación de lapatinib y trastuzumab puede presentar mecanismos de acción complementarios y la posibilidad de que no se solapen mecanismos de resistencia. Los efectos inhibidores de lapatinib se evaluaron en líneas celulares condicionadas por trastuzumab. Lapatinib mantuvo una actividad significativa frente a líneas celulares de cáncer de mama con amplificación de HER2, las cuales fueron seleccionadas de un medio *in vitro* que contiene trastuzumab donde estuvieron creciendo durante un largo periodo. La combinación de lapatinib y trastuzumab presentó sinergias en estas líneas celulares.

##### Estudios Clínicos

##### *Eficacia clínica y seguridad*

Los datos muestran que en algunos ámbitos TYKERB® es menos eficaz que los regímenes de

702  
GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Claudia A. Scasserra  
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18454  
APODERADA

6683



tratamiento con trastuzumab.

*Tratamiento combinado de **TYKERB**<sup>®</sup> con capecitabina*

Se evaluó la eficacia y seguridad de **TYKERB**<sup>®</sup> en combinación con capecitabina en pacientes con cáncer de mama con buen estado general en un estudio fase III, randomizado. Las pacientes candidatas para el reclutamiento tenían sobreexpresión del receptor HER2 y cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, que había progresado tras un tratamiento previo que incluyó taxanos, antraciclinas y trastuzumab. Antes de iniciar el tratamiento con **TYKERB**<sup>®</sup> se evaluó la FEVI en todas las pacientes (utilizando ecocardiograma [ECG] o escáner MUGA [multi gated acquisition scan, por sus siglas en inglés]) para asegurar que los valores basales de la FEVI se encontraban dentro de los límites normales establecidos. En el estudio clínico se hizo un seguimiento de la FEVI a intervalos de aproximadamente ocho semanas, durante el tratamiento con **TYKERB**<sup>®</sup>, para asegurar que ésta no cayera por debajo del límite inferior de los valores normales establecidos. La mayoría de las disminuciones de la FEVI (mayor del 60 % de los eventos) se observaron durante las primeras nueve semanas de tratamiento, sin embargo los datos eran limitados para una exposición a largo plazo.

Las pacientes se aleatorizaron para recibir 1.250 mg de **TYKERB**<sup>®</sup> una vez al día (de forma continua) más capecitabina (2.000 mg/m<sup>2</sup>/día en los días 1-14, cada 21 días), o para recibir capecitabina sola (2.500 mg/m<sup>2</sup>/día en los días 1-14, cada 21 días). El criterio de valoración primaria fue tiempo hasta la progresión (TTP). Las evaluaciones se llevaron a cabo por los investigadores del estudio y por un comité de revisión independiente, ciego al tratamiento. El estudio fue interrumpido en base a los resultados de un análisis intermedio preespecificado que mostró una mejora en TTP para pacientes que recibieron **TYKERB**<sup>®</sup> más capecitabina. Se incluyeron 75 pacientes más en el estudio en el tiempo que transcurrió entre el análisis intermedio y el final del reclutamiento. En la Tabla 1 se muestra el análisis del investigador sobre los datos al finalizar el reclutamiento.

Tabla 1. Datos del tiempo hasta la progresión del estudio EGF100151 (**TYKERB**<sup>®</sup>/capecitabina)

	Evaluación por el investigador	
	<b>TYKERB</b> <sup>®</sup> (1.250 mg/día) + capecitabina (2.000 mg/m <sup>2</sup> /día, días 1-14 de un ciclo de 21 días)	Capecitabina (2.500 mg/ m <sup>2</sup> /día, días 1-14 de un ciclo de 21 días)
	(N = 198)	(N = 201)
Número de acontecimientos de TTP	121	126
Mediana de TTP, semanas	23,9	18,3
Hazard Ratio (cociente de riesgo)	0,72	
(IC 95 %)	(0,56; 0,92)	
Valor de p	0,008	

La evaluación independiente de los datos también demostró que la administración de **TYKERB**<sup>®</sup> en combinación con capecitabina aumentó significativamente el tiempo hasta la progresión (Hazard Ratio 0,57 [95 % IC 0,43; 0,77] p=0,0001), en comparación con capecitabina sola.

En la Tabla 2 se muestran los resultados de un análisis de los datos de supervivencia actualizados a fecha 28 de septiembre de 2007.

06837



Tabla 2 .Datos de sobrevida global del estudio EGF100151 (TYKERB® / capecitabina)

	TYKERB® (1.250 mg/día) + capecitabina (2.000 mg/ m <sup>2</sup> /día, días 1-14 de un ciclo de 21 días) (N = 207)	Capecitabina (2.500 mg/ m <sup>2</sup> /día, días 1-14 de un ciclo de 21 días) (N = 201)
Número de pacientes que murieron	148	154
Mediana de supervivencia global, semanas	74,0	65,9
Hazard Ratio (cociente de riesgo)	0,9	
(IC 95 %)	(0,71; 1,12)	
Valor de p	0,3	

En el brazo de la combinación hubo 4 (2%) progresiones en sistema nervioso central, en comparación con 13 (6%) progresiones en el brazo de capecitabina sola.

Se dispone de datos de eficacia y seguridad de TYKERB® en combinación con capecitabina frente a trastuzumab en combinación con capecitabina. En un estudio aleatorizado Fase III (EGF111438) (N = 540) realizado en mujeres con cáncer de mama metastásico que sobreexpresan HER2, se comparó el efecto de los dos tratamientos sobre la incidencia de cáncer en el sistema nervioso central (SNC) como primer lugar de recaída. Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir TYKERB® 1.250 mg una vez al día (sin interrupción) más capecitabina (2.000 mg/m<sup>2</sup>/día, durante los días 1-14, de ciclos de 21 días), o trastuzumab (dosis inicial de 8 mg/kg seguido de perfusiones de 6 mg/kg cada tres semanas) más capecitabina (2.500 mg/m<sup>2</sup>/día, durante los días 1-14 en ciclos de 21 días). La aleatorización se estratificó por tratamiento previo con trastuzumab y número de tratamientos previos para enfermedad metastásica. El estudio se interrumpió debido a que el análisis intermedio (N = 475) mostró una baja incidencia de eventos en el sistema nervioso central (SNC) y una eficacia superior en el brazo de trastuzumab más capecitabina en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global (ver los resultados del análisis final en la Tabla 3).

En el brazo de TYKERB® más capecitabina, 8 pacientes (3,2 %) experimentaron cáncer en el sistema nervioso central (SNC) como primer lugar de progresión en comparación con los 12 pacientes (4,8 %) en el brazo de trastuzumab más capecitabina.

Tabla 3. Análisis de la Sobrevida Libre de Progresión (SLP) evaluada por el investigador y Sobrevida Global (SG)

	Evaluación de la SLP por el investigador		Sobrevida Global	
	TYKERB® (1.250 mg/día) + capecitabina (2.000 mg/m <sup>2</sup> /día, días 1-14 de un ciclo de 21 días)	Trastuzumab (dosis inicial de 8mg/kg seguido de perfusiones de 6mg/kg cada 3 semanas) + capecitabina (2.500 mg/m <sup>2</sup> /día,	TYKERB® (1.250 mg/día) + capecitabina (2.000 mg/m <sup>2</sup> /día, días 1-14 de un ciclo de 21 días)	Trastuzumab (dosis inicial de 8 mg/kg seguido de perfusiones de 6 mg/kg cada 3 semanas) + capecitabina (2.500 mg/m <sup>2</sup> /día,

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Claudia A. Scasserra  
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464  
APODERADA

102



6683



	días 1-14 de un ciclo de 21 días)	días 1-14 de un ciclo de 21 días)	días 1-14 de un ciclo de 21 días)	días 1-14 de un ciclo de 21 días)
<b>Población ITT</b>				
N	271	269	271	269
Número (%) con eventos <sup>1</sup>	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
<b>Estimación Kaplan-Meier, meses<sup>a</sup></b>				
Mediana (IC 95 %)	6,6 (5,7; 8,1)	8,0 (6,1; 8,9)	22,7 (19,5; -)	27,3 (23,7; -)
<b>Hazard ratio (cociente de riesgo) estratificado<sup>b</sup></b>				
HR (IC 95 %)	1,30 (1,04; 1,64)		1,34 (0,95; 1,90)	
p-value	0,021		0,095	
<b>Sujetos que han recibido tratamiento previo con trastuzumab*</b>				
N	167	159	167	159
Número (%) con eventos <sup>1</sup>	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Mediana (IC 95 %)	6,6 (5,7; 8,3)	6,1 (5,7; 8,0)	22,7 (20,1; -)	27,3 (22,5; 33,6)
HR (IC 95 %)	1,13 (0,85; 1,50)		1,18 (0,76; 1,83)	
<b>Sujetos que no han recibido tratamiento previo con trastuzumab*</b>				
N	104	110	104	110
Número (%) con eventos <sup>1</sup>	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Mediana (IC 95 %)	6,3 (5,6; 8,1)	10,9 (8,3; 15,0)	NE <sup>2</sup> (14,6; -)	NE <sup>2</sup> (21,6; -)
HR (IC 95 %)	1,70 (1,15; 2,50)		1,67 (0,94; 2,96)	

IC = intervalo de confianza

a. La SLP fue definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera fecha de progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa, o hasta la fecha del cierre.

b. Pico estimado para el hazard ratio del tratamiento, <1 indica menor riesgo para **TYKERB**<sup>®</sup> más capecitabina comparado con Trastuzumab más capecitabina.

1. El evento de de SLP es progresión de la enfermedad o muerte y evento de SG es muerte por cualquier causa.

2. NE = no se alcanzó la mediana

\* Análisis post hoc

#### *Tratamiento combinado con **TYKERB**<sup>®</sup> y trastuzumab*

La eficacia y seguridad de lapatinib en combinación con trastuzumab en cáncer de mama metastásico fue evaluada en un estudio clínico aleatorizado. Las pacientes candidatas fueron mujeres con cáncer de mama metastásico en estadio IV con amplificación del gen ErbB2 (o sobre-expresión de la proteína), que habían sido expuestas al tratamiento con antraciclinas y taxanos. Además, según el protocolo, los investigadores debían notificar que las pacientes habían experimentado progresión de su enfermedad metastásica con el último ciclo de tratamiento con trastuzumab. La mediana del número de tratamientos previos con trastuzumab fue de tres. Las pacientes fueron aleatorizadas para recibir 1.000 mg de lapatinib por vía oral una vez al día más 4mg/Kg de dosis de inicio de trastuzumab administrados por perfusión intravenosa (IV), seguido de 2 mg/Kg de trastuzumab IV a la semana (N=148) o 1.500 mg de lapatinib por vía oral una vez al día (N=148). Las pacientes que presentaron progresión objetiva de la enfermedad tras recibir al menos 4 semanas de tratamiento con lapatinib en monoterapia fueron candidatas a cruzar al tratamiento combinado. De las 148 pacientes que recibieron tratamiento en monoterapia, 77 pacientes (52 %) eligieron recibir tratamiento combinado en el momento de progresión de la enfermedad.

La variable primaria del estudio fue la sobrevida libre de progresión (SLP) y las variables secundarias, la tasa de respuesta y la sobrevida global (SG). La mediana de la edad fue de 51 años y el 13 % de las

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Claudia A. Spasserra

CO-DIRECTORA TÉCNICA M-P. 18464

APODERADA

pacientes eran mayores de 65 años. El noventa y cuatro por ciento (94 %) eran caucásicas. La mayoría de las pacientes en ambos brazos de tratamiento presentaron enfermedad visceral (215 del total de las pacientes [73 %]). Además, 150 de las pacientes [50 %] presentaban receptor hormonal negativo. En la Tabla 4 se presenta un resumen de las variables de eficacia y los datos de supervivencia global. En la Tabla 5 se presentan los resultados de un análisis de subgrupos basados en el factor de estratificación predefinido (estado del receptor hormonal).

Tabla 4. Datos de sobrevida libre de progresión y sobrevida global (TYKERB®/ trastuzumab)

	Lapatinib más trastuzumab (N = 148)	Lapatinib monoterapia (N = 148)
Mediana SLP <sup>1</sup> , semanas (IC 95 %)	12,0 (8,1; 16,0)	8,1 (7,6; 9,0)
Hazard Ratio (Cociente de riesgo) (IC 95 %)	0,73 (0,57; 0,93)	
Valor de P	0,008	
Tasa de respuesta % (IC 95 %)	10,3 (5,9; 16,4)	6,9 (3,4; 12,3)
Muertes	105	113
Mediana Sobrevida global <sup>1</sup> , meses (IC 95 %)	14,0 (11,9; 17,2)	9,5 (7,6; 12,0)
Hazard Ratio (IC 95 %)	0,74 (0,57; 0,97)	
Valor de P	0,026	

SLP = Sobrevida libre de progresión; IC = intervalo de confianza.

<sup>1</sup>Kaplan-Meier estimaciones

Tabla 5. Resumen de la SLP y la SG en estudios con receptor hormonal negativo

	Mediana de SLP	Mediana SG
Lap+Tras	15,4 semanas (8,4; 16,9)	17,2 meses (13,9; 19,2)
Lap	8,2 semanas (7,4; 9,3)	8,9 meses (6,7; 11,8)
HR (IC 95 %)	0,73 (0,52; 1,03)	0,62 (0,42; 0,90)

#### Tratamiento combinado con TYKERB® y letrozol

TYKERB® ha sido estudiado en combinación con letrozol para el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico en mujeres postmenopáusicas con receptor hormonal positivo (receptor de estrógeno [RE] positivo y / o receptor de progesterona [PgR] positivo).

El estudio Fase III (EGF30008) fue aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo. El estudio incluyó a pacientes que no habían recibido tratamiento previo para su enfermedad metastásica. El periodo de reclutamiento del estudio (diciembre 2003 – diciembre 2006) es anterior a la aprobación de trastuzumab en combinación con un inhibidor de aromatasa. No se ha realizado un estudio comparativo entre trastuzumab y lapatinib en esta población de pacientes.

En una población con sobreexpresión del receptor HER2, sólo 2 de los pacientes incluidos habían recibido anteriormente trastuzumab, 2 pacientes habían recibido tratamiento con un inhibidor de aromatasa, y aproximadamente la mitad habían recibido tamoxifeno.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 2,5 mg de letrozol una vez al día más TYKERB® 1.500 mg una vez al día, o letrozol con placebo. La aleatorización fue estratificada según la localización de la enfermedad y por el tiempo desde la interrupción del tratamiento antiestrogénico adyuvante anterior. El estado del receptor HER2 fue determinado retrospectivamente por un laboratorio central de análisis. De todos los pacientes aleatorizados al tratamiento, 219 pacientes tenían tumores que sobreexpresaban el receptor HER2, y esta fue la población primaria pre-especificada para el análisis de la eficacia. Hubo 952 pacientes con tumores HER2 negativos, y un total de 115 pacientes en los que el estado de sus tumores HER2 no se confirmaron (bien porque no hubo muestras del tumor, o porque no se obtuvo el resultado del test analítico, u otras razones).

El análisis del investigador de la supervivencia libre de progresión (SLP) fue significativamente mayor

en las pacientes con CMM con sobreexpresión HER2 que recibieron letrozol más **TYKERB®** en comparación con las que recibieron letrozol más placebo. En la población con HER2 negativo, no hubo beneficio en la SLP cuando se comparó letrozol más **TYKERB®** con letrozol más placebo (Ver Tabla 6).

Tabla 6. Datos de sobrevida libre de progresión (SLP) del estudio EGF30008 (**TYKERB®**/letrozol)

	Población con sobreexpresión HER2		Población con HER2-Negativo	
	N = 111	N = 108	N = 478	N = 474
	<b>TYKERB®</b> 1500 mg / día + Letrozol 2,5 mg /día	Letrozol 2.5 mg /día + placebo	<b>TYKERB®</b> 1500 mg / día + Letrozol 2.5 mg /día	Letrozol 2,5 mg /día + placebo
Mediana de SLP en semanas (IC 95 %)	35,4 (24,1; 39,4)	13,0 (12,0; 23,7)	59,7 (48,6; 69,7)	58,3 (47,9; 62,0)
Hazard Ratio (Cociente de riesgo)	0,71 (0,53; 0,96)		0,90 (0,77; 1,05)	
Valor de P	0,019		0,188	
Tasa de respuesta objetiva (ORR)	27,9 %	14,8 %	32,6 %	31,6 %
Odds Ratio	0,4 (0,2; 0,9)		0,9 (0,7; 1,3)	
Valor de P	0,021		0,26	
Tasa de beneficio clínico (CBR)	47,7 %	28,7 %	58,2 %	31,6 %
Odds Ratio	0,4 (0,2; 0,8)		1,0 (0,7; 1,2)	
Valor de P	0,003		0,199	

IC= intervalo de confianza

Sobreexpresión de HER2 = IHC 3+ y/o FISH positivo; HER2 negativo = IHC 0, 1+ ó 2+ y/o FISH negativo.

La tasa de beneficio clínico fue definida como la respuesta completa más la respuesta parcial más la enfermedad estable durante ≥6 meses.

Cuando se hizo el análisis final de SLP (con una mediana del periodo de seguimiento de 2,64 años), los datos de sobrevida global no estaban suficientemente desarrollados y no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento de población HER2-positiva. Este hecho no ha cambiado durante el periodo adicional de seguimiento (> 7.5 años de mediana del periodo de seguimiento, ver Tabla 7).

Tabla 7. Resultados de Sobrevida Global (SG) del estudio EGF30008 (solamente en población con receptor HER2-positivo)

	<b>TYKERB®</b> 1.500 mg / día + Letrozol 2,5 mg /día N = 111	Letrozol 2,5 mg /día + placebo N = 108
<b>Análisis pre-especificado de SG (realizado en el momento del análisis final de SLP, 03 junio de 2008)</b>		
Mediana periodo seguimiento (años)	2,64	2,64
Muertes (%)	50 (45)	54 (50)
Hazard Ratio <sup>a</sup> (IC 95 %), Valor de p <sup>b</sup>	0,77 (0,52; 1,14) 0,185	
<b>Análisis final de SG (análisis post-hoc, 07 de agosto de 2013)</b>		
Mediana periodo seguimiento (años)	7,78	7,55
Muertes (%)	86 (77)	78 (72)
Hazard Ratio (IC 95 %) Valor de p	0,97 (0,07; 1,33) 0,848	

Valores de las medianas procedentes del análisis Kaplan-Meier; HR y valores de p obtenidos de los modelos de regresión de Cox ajustados por factores de pronóstico importantes.

6883



- a. Estimación del hazard ratio del tratamiento, donde  $< 1$  indica un riesgo menor con la administración de letrozol 2,5 mg + lapatinib 1.500 mg en comparación con letrozol 2,5 mg + placebo.
- b. Valor de p, procedente del modelo de regresión de Cox, estratificado por localización de la enfermedad y haber recibido tratamiento previo adyuvante durante la selección.

**Efecto de los alimentos en la exposición a lapatinib**

La biodisponibilidad, y del mismo modo la concentración plasmática de lapatinib, aumentan con los alimentos y están relacionadas con el contenido de los mismos y la hora a la que estos se ingieren. La administración de lapatinib una hora después de la comida dió lugar a un aumento de la exposición sistémica aproximadamente 2 - 3 veces mayor que la administración de lapatinib una hora antes de la comida (Ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades Farmacocinéticas**).

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con **TYKERB®** en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento del cáncer de mama (Ver Posología y modo de administración para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

**Propiedades Farmacocinéticas**

Absorción

Se desconoce la biodisponibilidad absoluta tras la administración oral de lapatinib, pero ésta es incompleta y variable (aproximadamente un 70 % de coeficiente de variación en el ABC). Las concentraciones séricas aparecen con un retraso de la mediana del tiempo de 0,25 horas (intervalo de 0 a 1,5 horas). El pico de las concentraciones plasmáticas ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de lapatinib se alcanza aproximadamente 4 horas después de la administración. La dosis diaria de 1.250 mg produce una mediana geométrica (coeficiente de variación) en el estado estacionario de unos valores de  $C_{m\acute{a}x}$  de 2,43 (76 %)  $\mu\text{g/ml}$  y valores de ABC de 36,2 (79 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ .

La exposición sistémica a lapatinib aumenta cuando se administra con alimentos. Los valores de ABC de lapatinib fueron aproximadamente 3 y 4 veces mayores ( $C_{m\acute{a}x}$  aproximadamente 2,5 y 3 veces mayores) cuando se administró con una comida baja en grasas (5 % de grasa [500 calorías]) o con una comida rica en grasa (50 % de grasa [1.000 calorías]) respectivamente, en comparación con la administración en ayunas. La exposición sistémica a lapatinib también se ve afectada por la hora de administración en relación con la ingesta de alimentos. Cuando lapatinib se administró 1 hora después de ingerir una comida con bajo o alto contenido en grasas, los valores medios del ABC fueron aproximadamente 2 y 3 veces mayores respectivamente, en comparación con lapatinib administrado 1 hora antes de un desayuno bajo en grasas.

Distribución

Lapatinib se une altamente (más de un 99 %) a albúmina y a alfa-1 glicoproteína ácida. Los estudios *in vitro* indican que lapatinib es un sustrato para los transportadores BCRP (ABCG1) y p-glicoproteína (ABCB1). Lapatinib también ha mostrado *in vitro* que inhibe la salida de transportadores, y también la recaptación hepática del transportador OATP 1B1, a unas concentraciones clínicamente relevantes (los valores de  $CI_{50}$  fueron iguales a 2,3  $\mu\text{g/ml}$ ). No se conoce el significado clínico de estos efectos en la farmacocinética de otros medicamentos o la actividad farmacológica de otros agentes anticancerígenos.

Biotransformación

Lapatinib se metaboliza extensamente, principalmente por CYP3A4 y CYP3A5, con una contribución menor de CYP2C19 y CYP2C8, a una variedad de metabolitos oxidados, ninguno de los cuales representa más de un 14% de la dosis recuperada en las heces o el 10 % de las concentraciones de lapatinib en plasma.

Lapatinib inhibe CYP3A ( $K_i$  0,6 a 2,3  $\mu\text{g/ml}$ ) y 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 enzimas UGT (los valores de  $CI_{50}$  *in vitro* fueron mayores o iguales a 6,9  $\mu\text{g/ml}$ ).

Eliminación

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Claudia A. Scasserra  
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464  
APODERADA

6867



La vida media de lapatinib medida tras una dosis única, aumenta a medida que se aumenta la dosis. Sin embargo, con la dosis diaria de lapatinib se alcanza el estado estacionario en 6 ó 7 días, lo que indica una vida media efectiva de 24 horas. Lapatinib se elimina predominantemente mediante metabolismo por CYP3A4/5. La excreción biliar también puede contribuir a la eliminación. La principal ruta de excreción de lapatinib y sus metabolitos es en las heces. La recuperación de lapatinib inalterado en las heces representa una mediana del 27 % (intervalo de 3 a 67 %) de una dosis oral. Menos del 2 % de la dosis oral administrada (como lapatinib y sus metabolitos) se excreta en la orina.

#### Insuficiencia renal

La farmacocinética de lapatinib no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes sometidos a hemodiálisis. Los datos disponibles sugieren que no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

#### Insuficiencia hepática

La farmacocinética de lapatinib se examinó en pacientes con insuficiencia hepática moderada (n = 8) o grave (n = 4) (escala de Child-Pugh de 7-9, o mayor de 9, respectivamente) y en 8 pacientes control sanos. La exposición sistémica (ABC) a lapatinib después de una dosis única oral de 100 mg, aumentó aproximadamente un 56 % y 85 % en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, respectivamente. La administración de lapatinib en pacientes con insuficiencia hepática debe realizarse con precaución (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

#### **POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento con **TYKERB**<sup>®</sup> sólo debe ser iniciado por un médico experimentado en la administración de medicamentos antineoplásicos.

Los tumores que sobreexpresan HER2 (ErbB2) se definen por IHC3+, ó IHC2+ con amplificación de genes o por amplificación génica solamente. El estado de HER2 debe determinarse utilizando métodos precisos y validados.

#### **Posología**

##### Posología de la combinación **TYKERB**<sup>®</sup>/capecitabina

La dosis recomendada de **TYKERB**<sup>®</sup> es de 1.250 mg (es decir, cinco comprimidos) una vez al día de manera continuada.

La dosis recomendada de capecitabina es de 2.000 mg/m<sup>2</sup>/día, tomada en 2 dosis separadas cada 12 horas, en los días 1-14, en ciclos de 21 días (Ver **PROPIEDADES FARMACOLOGICAS- Estudios clínicos-**). Capecitabina debe tomarse con alimentos o dentro de los 30 minutos siguientes a una comida. Se debe consultar la información de prescribir de capecitabina.

##### Posología de la combinación **TYKERB**<sup>®</sup>/trastuzumab

La dosis recomendada de **TYKERB**<sup>®</sup> es de 1.000 mg (es decir, cuatro comprimidos) una vez al día de manera continuada.

La dosis de inicio recomendada de trastuzumab es de 4 mg/Kg administrados mediante una perfusión por vía intravenosa (IV), seguido de 2 mg/Kg IV semanalmente (Ver **PROPIEDADES FARMACOLOGICAS- Estudios clínicos-**). Se debe consultar la información de prescribir de trastuzumab.

##### Posología de la combinación **TYKERB**<sup>®</sup>/inhibidor de aromatasa

La dosis recomendada de **TYKERB**<sup>®</sup> es 1.500 mg (es decir, seis comprimidos) una vez al día de manera continuada.

Para ver los detalles de dosificación de esta combinación, se debe consultar la información de prescribir del inhibidor de aromatasa.

#### Retraso de dosis y reducción de dosis

##### Eventos cardiacos

Se debe interrumpir el tratamiento con **TYKERB**<sup>®</sup> en pacientes con síntomas asociados a una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de grado 3 o superior, de



acuerdo con la Terminología Frecuente de Criterios de Eventos Adversos del National Cancer Institute (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés) o si su FEVI está por debajo del límite inferior de los valores normales establecidos (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Se puede reiniciar el tratamiento con **TYKERB**<sup>®</sup> a dosis reducida (750 mg/día cuando se administra con trastuzumab, 1.000 mg/día cuando se administra con capecitabina o 1.250 mg/día cuando se administra con un inhibidor de aromatasa) después de un mínimo de 2 semanas si la FEVI vuelve a valores normales y la paciente está asintomática.

*Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis*

Debe interrumpirse el tratamiento con **TYKERB**<sup>®</sup> en las pacientes que experimenten síntomas pulmonares de grado 3 o superior, según los criterios NCI CTCAE (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

*Diarrea*

Se debe interrumpir el tratamiento con **TYKERB**<sup>®</sup> en aquellos pacientes con diarrea de grado 3 según la Terminología Frecuente de Criterios de Eventos Adversos del National Cancer Institute (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés), o de grado 1 o 2 si presentan complicaciones (calambres abdominales de moderados a graves, náuseas o vómitos de grado 2 o mayores según el NCI CTCAE, disminución del estado funcional, fiebre, sepsis, neutropenia, sangrado o deshidratación) (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS**). **TYKERB**<sup>®</sup> se puede reiniciar a dosis bajas (reducción de 1.000 mg/día a 750 mg/día, de 1.250 mg/día a 1.000 mg/día o de 1.500 mg/día a 1.250 mg/día) cuando la diarrea vuelve a ser de grado 1 o menor. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con **TYKERB**<sup>®</sup> en pacientes con diarrea de grado 4 según el NCI CTCAE.

*Otras toxicidades*

Cuando una paciente desarrolla toxicidad de grado 2 o superior según los criterios de NCI CTCAE, se puede considerar la suspensión o la interrupción del tratamiento con **TYKERB**<sup>®</sup>. Cuando la toxicidad mejora a grado 1 o menor, se puede reiniciar el tratamiento con dosis de 1.000 mg/día cuando se administra con trastuzumab, 1.250 mg/día cuando se administra con capecitabina o 1.500 mg/día cuando se administra con un inhibidor de aromatasa. Si la toxicidad reaparece, se debe reiniciar el tratamiento con **TYKERB**<sup>®</sup> a una dosis más baja (750 mg/día cuando se administra con trastuzumab, 1.000 mg/día cuando se administra con capecitabina o 1.250 mg/día cuando se administra con un inhibidor de aromatasa).

*Insuficiencia renal*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Se aconseja tener precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave ya que no se tiene experiencia del uso de **TYKERB**<sup>®</sup> en esta población (Ver **Propiedades Farmacocinéticas**).

*Insuficiencia hepática*

El tratamiento con **TYKERB**<sup>®</sup> se debe interrumpir cuando se observen cambios graves en la función hepática y no se debe reiniciar (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Debe tenerse precaución con la administración de **TYKERB**<sup>®</sup> en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave debido al aumento de la exposición al medicamento. Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis (Ver Farmacocinética).

*Pacientes de edad avanzada*

Los datos de uso de **TYKERB**<sup>®</sup>/capecitabina y **TYKERB**<sup>®</sup>/trastuzumab en pacientes  $\geq$  de 65 años son limitados.

En los ensayos clínicos en Fase III de **TYKERB**<sup>®</sup> en combinación con letrozol, el 44 % del total de pacientes con cáncer de mama metastásico con receptor hormonal positivo (población por intención de tratar N = 642) eran  $\geq$  65 años. No se observaron diferencias en la eficacia y la seguridad de la combinación de **TYKERB**<sup>®</sup> y letrozol entre estos pacientes y los pacientes < 65 años.



#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la eficacia y seguridad de **TYKERB®** en menores de 18 años. No hay datos disponibles.

#### **Forma de administración**

La dosis diaria de **TYKERB®** no se debe dividir. **TYKERB®** se debe tomar por lo menos una hora antes, o una hora después de las comidas. Para minimizar la variabilidad individual de los pacientes, se debe estandarizar la administración de **TYKERB®** en relación a la ingesta de alimentos, por ejemplo, tomar siempre **TYKERB®** una hora antes de la comida (Ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades Farmacocinéticas** para información adicional sobre la absorción).

Las dosis olvidadas no se deben reemplazar y se debe reanudar el tratamiento con la siguiente dosis diaria programada (Ver **SOBREDOSIFICACIÓN**).

Consulte en la información de prescribir de los medicamentos que se administran con **TYKERB®** para ver los detalles relevantes de su posología, incluyendo las reducciones de dosis, contraindicaciones e información de seguridad.

#### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula cuali-cuantitativa.

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

##### Toxicidad cardíaca

Se ha asociado lapatinib con casos de disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). No se ha estudiado lapatinib en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática. Se debe tener precaución si se administra **TYKERB®** a pacientes con enfermedades que puedan alterar la función del ventrículo izquierdo (incluyendo la administración concomitante con medicamentos potencialmente cardiotoxicos). Antes de iniciar el tratamiento con **TYKERB®** se debe analizar la función cardíaca, incluyendo la prueba de FEVI, en todas las pacientes para asegurar que presentan unos valores iniciales de FEVI dentro de los límites normales establecidos. Se debe continuar evaluando la FEVI durante el tratamiento con lapatinib para asegurar que no desciende hasta niveles inaceptables (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). En algunos casos, un descenso de FEVI puede ser grave y conducir a una insuficiencia cardíaca. Se han notificado casos mortales, aunque la causa de las muertes es incierta. A lo largo del programa de estudios de desarrollo clínico de lapatinib, se han notificado eventos cardíacos incluyendo disminución de la FEVI en aproximadamente un 1 % de los pacientes. En aproximadamente el 0,3 % de los pacientes que recibieron lapatinib, se observaron disminuciones sintomáticas de la FEVI. Sin embargo, en un estudio clínico donde se administró lapatinib en combinación con trastuzumab en pacientes con enfermedad metastásica, la incidencia de eventos cardíacos incluyendo disminuciones de la FEVI fue mayor en la combinación (7 %) en comparación con el brazo de lapatinib en monoterapia (2 %). Los eventos cardíacos observados en este estudio fueron comparables en naturaleza y gravedad con los observados previamente con lapatinib.

No se ha realizado ningún estudio específico para evaluar la capacidad de lapatinib para prolongar el intervalo QT. En un estudio no controlado, abierto, de escalada de dosis de lapatinib en pacientes con cáncer avanzado, se observó un pequeño aumento del intervalo QTc dependiente de la concentración, por lo que no se puede descartar un efecto sobre el intervalo QT. Se debe tener precaución si se administra **TYKERB®** a pacientes con enfermedades que puedan provocar una prolongación del intervalo QTc (incluyendo hipopotasemia, hipomagnesemia, síndrome de prolongación del intervalo QT congénito, o administración conjunta con otros medicamentos que provoquen la prolongación del intervalo QT). Se debe corregir la hipopotasemia o hipomagnesemia antes del tratamiento. Se recomienda la realización de electrocardiogramas para medir el intervalo QT antes de la administración de **TYKERB®** y a lo largo de todo el tratamiento.

##### Enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis



Se ha asociado lapatinib con notificaciones de toxicidad pulmonar, incluyendo enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se debe hacer un cuidadoso seguimiento de los pacientes para controlar los síntomas de toxicidad pulmonar (disnea, tos, fiebre) y suspender el tratamiento en aquellos pacientes que experimenten síntomas de grado 3 o mayores según el NCI CTCAE. La toxicidad pulmonar puede ser grave y conducir a una insuficiencia respiratoria. Se han notificado casos mortales, aunque las causas de muerte son inciertas.

#### Hepatotoxicidad

Durante la utilización de **TYKERB**<sup>®</sup> se han producido casos de hepatotoxicidad que raramente pueden llegar a ser mortales. La hepatotoxicidad puede aparecer a los días o varios meses después de iniciar el tratamiento. Al inicio del tratamiento se debe advertir a los pacientes de la posible hepatotoxicidad. Se debe monitorear la función hepática (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma mensual o según criterio clínico. El tratamiento con **TYKERB**<sup>®</sup> debe interrumpirse y no reiniciarse, si se observan cambios graves en la función hepática. Los pacientes portadores de los alelos HLA DQA1\*02:01 y DRB1\*07:01 presentan un riesgo elevado de hepatotoxicidad asociada a **TYKERB**<sup>®</sup>. En un estudio clínico aleatorizado a gran escala (N = 1.194) de **TYKERB**<sup>®</sup> en monoterapia, la frecuencia acumulada de daño hepático grave (ALT > 5 veces el límite superior normal, grado 3 según el NCI CTCAE) al año del tratamiento fue de 2,8 % en total. La frecuencia acumulada en los portadores de alelos DQA1\*02:01 y DRB1\*07:01 fue del 10,3 % y en los no portadores del 0,5 %. En las poblaciones Caucásica, Asiática, Africana e Hispana, es común la presencia de portadores con alelos HLA de riesgo (entre un 15 y un 25 %), siendo menos común en la población Japonesa (1 %).

Se debe tener precaución si se prescribe **TYKERB**<sup>®</sup> a pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y Propiedades Farmacocinéticas**).

Se recomienda tener precaución si se prescribe **TYKERB**<sup>®</sup> a pacientes con insuficiencia renal grave (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y Propiedades Farmacocinéticas**).

#### Diarrea

Durante el tratamiento con **TYKERB**<sup>®</sup> se han notificado episodios de diarrea, incluyendo diarrea grave (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). La diarrea puede poner en riesgo la vida si va acompañada de deshidratación, insuficiencia renal, neutropenia y/o desequilibrios en los electrolitos, de hecho, se han notificado casos mortales. Generalmente la diarrea aparece al principio del tratamiento con **TYKERB**<sup>®</sup>, y casi la mitad de los pacientes la experimentan por primera vez en los 6 primeros días de tratamiento. La diarrea suele durar entre 4 y 5 días. La diarrea inducida por **TYKERB**<sup>®</sup> es normalmente de grado bajo, y los casos de diarrea grave de grado 3 y 4 según el NCI CTCAE aparecen en < 10 % de los pacientes y < 1 % de los pacientes, respectivamente. Al principio del tratamiento, se debe evaluar la pauta intestinal y otros síntomas (ej. fiebre, retortijones, náusea, vómitos, mareos y sed), que permitan la identificación de cambios durante el tratamiento y ayuden a identificar a los pacientes con mayor riesgo de diarrea. Se deben dar instrucciones a los pacientes para que informen de cualquier cambio en su pauta intestinal. En los casos de diarrea potencialmente grave, se recomienda medir los recuentos de neutrófilos y controlar la temperatura corporal. Es importante el tratamiento proactivo de la diarrea con medicamentos antidiarreicos. Los casos graves de diarrea pueden requerir la administración oral o intravenosa de electrolitos y fluidos, el uso de antibióticos como las fluoroquinolonas (especialmente si la diarrea persiste durante más de 24 horas, si presenta fiebre, o neutropenia de grado 3 o 4), y la interrupción o suspensión del tratamiento con **TYKERB**<sup>®</sup> (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** – retraso de dosis y reducción de dosis – diarrea).

#### Tratamiento concomitante con inhibidores o inductores de CYP3A4

Se debe evitar el tratamiento concomitante con inductores de CYP3A4, debido al riesgo de disminución de la exposición a lapatinib (Ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, debido al riesgo de aumento de la exposición a lapatinib (Ver **interacción con otros medicamentos y otras formas de**





interacción).

Se debe evitar tomar zumo de pomelo durante el tratamiento con **TYKERB®** (Ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Se debe evitar la administración concomitante de **TYKERB®** con medicamentos de estrecho margen terapéutico, administrados por vía oral, que sean sustrato de CYP3A4 y/o CYP2C8 (Ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Se debe evitar el tratamiento concomitante con sustancias que aumentan el pH gástrico, debido a que pueden disminuir la solubilidad y absorción de lapatinib (Ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

## INTERACCIONES

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

#### Efectos de otros medicamentos sobre lapatinib

Lapatinib es metabolizado principalmente por CYP3A (Ver Farmacocinética).

En voluntarios sanos que recibieron ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, a dosis de 200 mg dos veces al día, durante 7 días, la exposición sistémica a lapatinib (100 mg al día) aumentó aproximadamente 3,6 veces y la vida media aumentó 1,7 veces. Se debe evitar la administración concomitante de **TYKERB®** con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ej. ritonavir, saquinavir, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodona). La administración concomitante de **TYKERB®** con inhibidores moderados de CYP3A4 se debe realizar con precaución y se debe hacer un cuidadoso seguimiento de las reacciones adversas clínicas.

En voluntarios sanos que recibieron carbamazepina, un inductor de CYP3A4, a dosis de 100 mg dos veces al día durante 3 días y 200 mg dos veces al día durante 17 días, la exposición sistémica a lapatinib disminuyó aproximadamente un 72%. Se debe evitar la administración conjunta de **TYKERB®** con inductores conocidos de CYP3A4 (por ej. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoína o *Hypericum perforatum* [hierba de San Juan]).

Lapatinib es un sustrato para las proteínas de transporte Pgp y BCRP. Los inhibidores (ketoconazol, itraconazol, quinidina, verapamil, ciclosporina, eritromicina) y los inductores (rifampicina, hierba de San Juan) de estas proteínas pueden alterar la exposición y/o distribución de lapatinib (Ver Farmacocinética).

La solubilidad de lapatinib es pH dependiente. Se debe evitar el tratamiento simultáneo con sustancias que aumentan el pH gástrico, debido a que puede disminuir la solubilidad y absorción de lapatinib. El tratamiento previo con un inhibidor de la bomba de protones (esomeprazol) disminuyó la exposición a lapatinib en un 27% de media (rango: de 6 % al 49 %). Este efecto disminuye al aumentar la edad desde los 40 hasta los 60 años aproximadamente.

#### Efectos de lapatinib sobre otros medicamentos

Lapatinib a concentraciones clínicamente relevantes inhibe CYP3A4 *in vitro*. La administración concomitante de **TYKERB®** con midazolam administrado por vía oral provocó un aumento de aproximadamente un 45% en el AUC de midazolam. No hubo aumento clínicamente significativo en el AUC cuando midazolam se administró por vía intravenosa. Se debe evitar la administración concomitante de **TYKERB®** con medicamentos administrados por vía oral, de estrecho margen terapéutico y que sean sustratos de CYP3A4 (por ej. cisaprida, pimozida y quinidina) (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y Propiedades Farmacocinéticas**).

Lapatinib a concentraciones clínicamente relevantes inhibe CYP2C8 *in vitro*. Se debe evitar la administración concomitante de **TYKERB®** y medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos de CYP2C8 (por ej. repaglinida) (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y Propiedades Farmacocinéticas**).

La administración concomitante de lapatinib con paclitaxel intravenoso aumentó la exposición a paclitaxel en un 23%, debido a que lapatinib inhibe el CYP2C8 y/o la Pgp. En estudios clínicos con esta combinación se ha observado un aumento de la incidencia y la gravedad de diarrea y neutropenia. Se aconseja tener precaución cuando lapatinib se administre conjuntamente con paclitaxel.

La administración concomitante de lapatinib con docetaxel administrado por vía intravenosa no afectó

6663



de manera significativa al ABC o a la  $C_{m\acute{a}x}$  de ninguna de las sustancias activas. Sin embargo, aumento la incidencia de neutropenia inducida por docetaxel.

La administraci3n concomitante de **TYKERB®** con irinotecan (cuando se administra como parte del r3gimen FOLFIRI) provoc3 un aumento del 40% en el ABC de SN-38, el metabolito activo de irinotecan. Se desconoce el mecanismo exacto de esta interacci3n, pero se asume que es debido a que lapatinib inhibe una o m3s prote3nas transportadoras. Se deben controlar cuidadosamente las reacciones adversas cuando **TYKERB®** se administre con comitantemente con irinotecan y se debe considerar una reducci3n de la dosis de irinotecan.

A concentraciones cl3nicamente relevantes lapatinib inhibe el transporte de la prote3na Pgp *in vitro*.

La administraci3n concomitante de lapatinib con digoxina administrada por v3a oral dio lugar a un aumento de aproximadamente el 80% en el ABC de digoxina. Se debe tener precauci3n cuando se administre lapatinib junto con medicamentos de estrecho margen terap3utico que sean sustratos de la Pgp, y se recomienda una reducci3n en la dosis de dicho sustrato de la Pgp.

Lapatinib inhibe *in vitro* las prote3nas de transporte BCRP y OATP1B1. No se ha evaluado la relevancia cl3nica de este efecto. No se puede excluir que lapatinib afecte la farmacocin3tica de los sustratos de BCRP (por ej. topotec3n) y OATP1B1 (por ej. rosuvastatina) (Ver **Propiedades Farmacocin3ticas**).

La administraci3n conjunta de **TYKERB®** con capecitabina, letrozol o trastuzumab no alter3 significativamente la farmacocin3tica de estos medicamentos (o los metabolitos de capecitabina) o lapatinib.

Interacciones con alimentos y bebidas

La biodisponibilidad de lapatinib aumenta hasta 4 veces por los alimentos, dependiendo por ejemplo del contenido en grasa de la comida. Adem3s, dependiendo del tipo de comida, la biodisponibilidad de lapatinib es aproximadamente de 2 a 3 veces mayor cuando se toma 1 hora despu3s de las comidas que cuando se toma 1 hora antes de la primera comida del d3a (Ver **POSOLOG3A Y MODO DE ADMINISTRACI3N** y **Propiedades Farmacocin3ticas**)

El zumo de pomelo puede inhibir el CYP3A4 en la pared intestinal y aumentar la biodisponibilidad de lapatinib, por tanto debe evitarse durante el tratamiento con **TYKERB®**.

**Carcin3genesis, mutag3nesis, deterioro de la fertilidad**

Se estudi3 lapatinib en ratas y conejas en periodo de gestaci3n que recibieron dosis de 30, 60 y 120 mg/kg/d3a. No hubo efectos teratog3nicos, sin embargo, a dosis  $\geq 60$  mg/kg/d3a (4 veces la exposici3n cl3nica esperada en humanos) en ratas ocurrieron anomal3as menores (arteria umbilical del lado izquierdo, costilla cervical y osificaci3n precoz). En conejos, lapatinib se asoci3 con toxicidad materna a dosis de 60 y 120 mg/kg/d3a (8 % y 23 % de la exposici3n cl3nica esperada en humanos) y abortos a dosis de 120 mg/kg/d3a. A dosis  $\geq 60$  mg/kg/d3a hubo disminuci3n del peso corporal fetal y variaciones esquel3ticas menores. En el estudio de desarrollo pre y post natal en ratas, entre el nacimiento y el d3a 21 se observ3 una disminuci3n de la supervivencia de las cr3as a dosis de 60 mg/kg/d3a o mayores (5 veces la exposici3n cl3nica esperada en humanos). En este ensayo, la dosis mayor sin efecto fue 20 mg kg/d3a.

En estudios de carcinogenicidad oral con lapatinib se observaron lesiones graves de piel a las dosis m3s altas estudiadas, que produjeron unas exposiciones, en base al ABC, de hasta 2 veces en ratones y ratas macho, y de hasta 15 veces en ratas hembra, en comparaci3n con la exposici3n en humanos que reciben dosis de 1.250 mg de lapatinib una vez al d3a. No hubo evidencia de carcinogenicidad en ratones. En ratas, la incidencia de hemangioma benigno de los ganglios linf3ticos mesent3ricos en algunos grupos fue mayor que en los controles simult3neos. Tamb3n hubo un aumento de infartos renales y necrosis papilar en ratas hembra sometidas a exposiciones de 7 y 10 veces la exposici3n en humanos que reciben dosis de 1.250 mg de lapatinib una vez al d3a. La relevancia de estos hallazgos en humanos es incierta.

No hubo efectos en la funci3n gonadal, el apareamiento o la fertilidad de ratas hembras y machos, a dosis de hasta 120 mg/kg/d3a (hembras) y hasta 180 mg/kg/d3a (machos) (8 y 3 veces la exposici3n cl3nica esperada en humanos, respectivamente). Se desconoce el efecto en la fertilidad de humanos.

Lapatinib no fue clastog3nico o mutag3nico en una bater3a de ensayos que incluy3 ensayo de aberraci3n cromos3mica en hamsters chinos, test de Ames, ensayo de aberraci3n cromos3mica en linfocitos humanos y un ensayo *in vivo* de aberraci3n cromos3mica de m3dula3sea en ratas.

*Handwritten signature*  
CloxoSmithKline Argentina S.A.  
Claudia A. Scasserro  
CO DIRECTORA T3CNICA M.P. 12464  
APODERADA



**Fertilidad, embarazo y lactancia**  
**Mujeres en edad fértil**

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos y que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento con **TYKERB®**.

**Embarazo**

No hay datos adecuados del uso de **TYKERB®** en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (Ver **Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. No se debe utilizar **TYKERB®** durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

**Lactancia**

No se ha establecido la seguridad del uso de **TYKERB®** durante la lactancia. Se desconoce si lapatinib se excreta en la leche materna. En ratas, se observó un retraso del crecimiento de las crías que fueron expuestas a lapatinib vía leche materna. Se debe interrumpir la lactancia en mujeres en tratamiento con **TYKERB®**.

**Fertilidad**

No se dispone de datos sobre el uso de **TYKERB®** en mujeres en edad fértil.

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

No se puede predecir un efecto perjudicial sobre estas actividades en base a la farmacocinética de lapatinib. Se debe tener en cuenta la situación clínica del paciente y el perfil de reacciones adversas de lapatinib cuando se esté considerando la capacidad del paciente para realizar tareas que requieran juicio, habilidades motoras o cognitivas.

**REACCIONES ADVERSAS**

**Resumen del perfil de seguridad**

Se ha evaluado la seguridad de lapatinib en monoterapia o en combinación con otras quimioterapias para varios tipos de cáncer en más de 20.000 pacientes, incluyendo 198 pacientes que recibieron lapatinib en combinación con capecitabina, 149 pacientes que recibieron lapatinib en combinación con trastuzumab y 654 pacientes que recibieron lapatinib en combinación con letrozol (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**).

Las reacciones adversas más frecuentes (>25%) durante el tratamiento con lapatinib fueron eventos gastrointestinales (como diarrea, náuseas y vómitos) y erupción. La eritrodisestesia palmar-plantar [EPP] también fue frecuente (>25%) cuando se administró lapatinib en combinación con capecitabina. La incidencia de EPP fue similar en el brazo de tratamiento con lapatinib más capecitabina y en el brazo de capecitabina sola. La diarrea fue la reacción adversa más frecuente que causó la interrupción del tratamiento cuando se administró lapatinib en combinación con capecitabina, o con letrozol.

No se han notificado reacciones adversas adicionales asociadas al uso de lapatinib en combinación con trastuzumab. Hubo un incremento de la incidencia de toxicidad cardíaca, pero estos eventos fueron comparables en naturaleza y en gravedad con los notificados en el programa clínico de lapatinib (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES- toxicidad cardíaca**). Estos datos proceden del estudio pivotal donde 149 pacientes fueron expuestos a esta combinación.

Se ha empleado el siguiente criterio para la clasificación de la frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas como causas asociadas con lapatinib solo o lapatinib en combinación con capecitabina, trastuzumab o letrozol.

000



Tabla de reacciones adversas

<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Raras	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis (Ver Contraindicaciones)
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>	
Muy frecuentes	Anorexia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Muy frecuentes	Insomnio*
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Cefalea†
Frecuente	Cefalea*
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Frecuentes	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida (Ver <b>POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN – reducción de dosis – eventos cardíacos y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES</b> ).
<b>Trastornos vasculares</b>	
Muy frecuentes	Sofocos†
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Muy frecuentes	Epistaxis†, tos†, disnea†.
Poco frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis.
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Diarrea, que puede conducir a deshidratación (Ver <b>POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN – retraso de dosis y reducción de dosis – otras toxicidades y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES</b> ), náusea, vómitos, dispepsia*, estomatitis*, estreñimiento*, dolor abdominal*.
Frecuentes	Estreñimiento†
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuentes	Hiperbilirrubinemia, hepatotoxicidad (Ver <b>ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES</b> ).
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes	Erupción (incluyendo dermatitis acneiforme) (Ver <b>POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN – retraso de dosis y reducción de dosis – otras toxicidades</b> ), piel seca*†, eritrodisestesia palmar-plantar*, alopecia†, prurito†.
Frecuentes	Trastornos en las uñas, incluyendo paroniquia.
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Muy frecuentes	Dolor en las extremidades*†, dolor de espalda*†, artralgia†.
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	Fatiga, inflamación de la mucosa*, astenia†.

\*Estos efectos adversos fueron observados cuando lapatinib se administró en combinación con capecitabina.

MAA  
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 Claudia A. Scarserra  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464  
 APODERADA

FF



† Estos efectos adversos fueron observados cuando lapatinib se administró en combinación con letrozol.

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

*Fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida y prolongación del intervalo QT*

Se han notificado episodios de disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en aproximadamente el 1% de los pacientes que recibieron lapatinib y fueron asintomáticos en más del 70 % de los casos. Las disminuciones de la FEVI se resolvieron o mejoraron en más del 70 % de los casos; aproximadamente el 60% de éstos interrumpieron el tratamiento con lapatinib, y aproximadamente el 40% de los casos continuó el tratamiento con lapatinib. Se observaron disminuciones de la FEVI sintomáticas en aproximadamente un 0,3% de los pacientes que recibieron lapatinib en monoterapia o en combinación con otros medicamentos anticancerígenos. Las reacciones adversas observadas incluyeron disnea, insuficiencia cardiaca y palpitaciones. El 58% de los pacientes sintomáticos se recuperó. Se notificaron disminuciones de la FEVI en un 2,5% de los pacientes que recibieron lapatinib en combinación con capecitabina, en comparación con el 1,0% de los pacientes que recibieron capecitabina sola. Se notificaron disminuciones de la FEVI en el 3,1% de los pacientes que recibieron lapatinib en combinación con letrozol comparado con el 1,3% de los pacientes que recibieron letrozol más placebo. Los descensos en la FEVI se notificaron en el 6,7 % de los pacientes que recibieron lapatinib en combinación con trastuzumab, frente al 2,1 % de pacientes que recibieron lapatinib en monoterapia.

En el estudio en fase I no controlado se observó un pequeño aumento del intervalo QTc dependiente de la concentración. No se puede descartar la capacidad de lapatinib para prolongar el intervalo QTc (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

*Diarrea*

La diarrea apareció en aproximadamente el 65 % de los pacientes que recibieron lapatinib en combinación con capecitabina, en el 64 % de los pacientes que recibieron lapatinib en combinación con letrozol y en el 62 % de los pacientes que recibieron lapatinib en combinación con trastuzumab. La mayoría de los casos de diarrea fueron grado 1 ó 2 y no requirieron interrupción del tratamiento. La diarrea responde bien al tratamiento proactivo (ver sección 4.4). Sin embargo, se han notificado algunos casos de insuficiencia renal aguda secundaria por deshidratación grave debida a la diarrea.

*Erupción*

La erupción ocurrió en aproximadamente el 28 % de los pacientes que recibieron tratamiento con lapatinib en combinación con capecitabina, en el 45 % de los pacientes que recibieron lapatinib en combinación con letrozol y en el 23 % de los pacientes que recibieron lapatinib en combinación con trastuzumab. La erupción fue generalmente de bajo grado de gravedad y no requirió interrupción del tratamiento con lapatinib. Se debe aconsejar a los médicos prescriptores que realicen exámenes cutáneos antes de iniciar el tratamiento y regularmente durante el tratamiento. Se debe aconsejar a los pacientes que experimenten reacciones cutáneas que eviten la exposición a la luz solar y que utilicen filtros solares de amplio espectro de protección solar (FPS) ≥ 30. Si se produce una reacción cutánea, se debe realizar un examen corporal completo en cada visita médica hasta un mes después de haberse resuelto. Los pacientes con reacciones cutáneas extensivas o persistentes deben acudir a un dermatólogo.

*Hepatotoxicidad*

El riesgo de hepatotoxicidad inducida por lapatinib fue asociada con la portación de los alelos HLA DQA1\*02:01 y DRB1\*07:01. (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)

*Notificación de sospechas de reacciones adversas*

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a Dirección Médica GlaxoSmithKline Argentina S.A.- 4725-8900.

*1672*  
GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Claudia A. Scasserra  
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P 18464  
APODERADA



### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No hay antídoto específico para la inhibición de la fosforilación de tirosina de EGFR (ErbB1) y/o HER2 (ErbB2). La dosis oral máxima de lapatinib que se ha administrado en estudios clínicos es de 1.800 mg una vez al día.

En pacientes tratados con **TYKERB®** se han notificado casos de sobredosis asintomáticos y sintomáticos. En pacientes que tomaron hasta 5.000 mg de lapatinib, los síntomas observados incluyen reacciones ya conocidas y asociadas con **TYKERB®** (Ver **REACCIONES ADVERSAS**) y en algunos casos dolor del cuero cabelludo y/o inflamación de la mucosa. En un caso aislado de un paciente que tomó 9.000 mg de lapatinib, también se observó taquicardia sinusal (con ECG normal). Lapatinib no se excreta renalmente de forma significativa y se une altamente a proteínas plasmáticas, por tanto no se espera que la hemodiálisis sea un método efectivo para aumentar la eliminación de lapatinib.

El tratamiento adicional debe realizarse de acuerdo con lo indicado clínicamente o según las recomendaciones del centro nacional de toxicología, cuando estén disponibles.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777 - Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

### **PRESENTACIÓN**

**TYKERB®** se presenta en envases con 70 y 140 comprimidos recubiertos.

### **CONSERVACIÓN**

Almacenar a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C).

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**

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

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: Glaxo Operations UK Limited, Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Inglaterra.

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

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. - (011) 4725-8900.

EMA SmPC - Septiembre 2014.

Fecha de última revisión: .../.../... Disposición N°.....

6 6 8 3



PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

**TYKERB®**  
**LAPATINIB 250 mg**  
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

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

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

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. (Ver "Contenido del prospecto –punto 4").

**Contenido del prospecto**

1. Qué es **TYKERB®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **TYKERB®**
3. Cómo tomar **TYKERB®**
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **TYKERB®**
6. Contenido del envase e información adicional

**1. Qué es TYKERB® y para qué se utiliza**

**TYKERB® se utiliza para tratar algunos tipos de cáncer de mama** (los que sobreexpresan receptores HER2) que se han extendido más allá del tumor original o hacia otros órganos (cáncer de mama avanzado o metastásico). Este medicamento puede disminuir o interrumpir el crecimiento de las células cancerosas, o puede acabar con ellas.

**TYKERB® se receta para ser tomado en combinación con otros medicamentos anticancerígenos.**

**TYKERB® se receta en combinación con capecitabina** en pacientes que han recibido tratamiento previo para el cáncer de mama avanzado o metastásico. El tratamiento previo para el cáncer de mama metastásico debe haber incluido trastuzumab.

**TYKERB® se receta en combinación con trastuzumab** en pacientes que presentan cáncer de mama metastásico con receptor hormonal negativo y que han recibido tratamiento previo para el cáncer de mama metastásico.

**TYKERB® se receta en combinación con un inhibidor de aromatasa** en pacientes con **cáncer de mama metastásico sensible a las hormonas** (cáncer de mama que es más probable que crezca en presencia de hormonas), para los que la quimioterapia no es adecuada.

La información de estos medicamentos está detallada en prospectos separados. **Solicite a su médico** que le facilite la información de estos medicamentos.

**2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar TYKERB®**

**No tome TYKERB®**

- si es alérgico a lapatinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (Ver "Contenido del prospecto –punto 6").

**Tenga especial cuidado con TYKERB®**

**Su médico le realizará pruebas para comprobar que su corazón funciona correctamente antes y durante el tratamiento con TYKERB®.**

*MCA*  
GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Claudia A. Scasserra  
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464  
APODERADA



Antes de tomar **TYKERB®**, informe a su médico si tiene cualquier problema de corazón.

Antes de empezar a tomar **TYKERB®**, su médico también necesita saber:

- si tiene alguna enfermedad en los pulmones
- si tiene inflamación en los pulmones
- si tiene algún **problema de hígado**
- si tiene algún **problema de riñón**.
- si tiene diarrea (Ver "Contenido del prospecto –punto 4")

**Su médico le realizará pruebas para comprobar que su hígado funciona correctamente antes y durante el tratamiento con TYKERB®.**

**Informe a su médico** si se encuentra en alguna de estas situaciones.

#### **Uso de TYKERB® con otros medicamentos**

**Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.** También se incluyen las plantas medicinales y otros medicamentos adquiridos sin receta médica.

**Es especialmente importante que informe a su médico** si está utilizando o ha utilizado recientemente alguno de los siguientes medicamentos. Algunos medicamentos pueden afectar al modo en que funciona **TYKERB®** o **TYKERB®** puede afectar al modo en que funcionan otros medicamentos. Se incluyen medicamentos de los siguientes grupos:

- hierba de San Juan – un extracto de hierbas utilizado para el tratamiento de la **depresión**
- eritromicina, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, rifabutina, rifampicina, telitromicina – medicamentos utilizados para el tratamiento de **infecciones**
- ciclosporina – un medicamento utilizado para **suprimir el sistema inmune** como por ejemplo, después de realizar un trasplante de órganos
- ritonavir, saquinavir – medicamentos utilizados para el tratamiento del **VIH**
- fenitoína, carbamazepina– medicamentos utilizados para el tratamiento de las **crisis epilépticas**
- cisaprida – un medicamento utilizado para el tratamiento de algunos problemas del **aparato digestivo**
- pimozida – un medicamento utilizado para el tratamiento de algunos **problemas de salud mental**
- quinidina, digoxina – medicamentos utilizados para el tratamiento de algunos **problemas de corazón**
- repaglinida – un medicamento utilizado para el tratamiento de la **diabetes**
- verapamil – un medicamento utilizado para el tratamiento de la **presión arterial elevada** o los **problemas de corazón** (angina de pecho)
- nefazodona – un medicamento utilizado para el tratamiento de la **depresión**
- topotecan, paclitaxel, irinotecan, docetaxel – medicamentos utilizados para el tratamiento de algunos tipos de **cáncer**
- rosuvastatina – un medicamento para el tratamiento del **colesterol elevado**
- medicamentos que disminuyen la acidez del estómago - utilizados para el tratamiento de **úlceras en el estómago** o la **indigestión**.

**Informe a su médico** si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquiera de estos medicamentos.

Su médico revisará los medicamentos que esté utilizando para asegurarse de que no está tomando algún medicamento que no se pueda tomar con **TYKERB®**. Su médico le aconsejará si existe alguna alternativa disponible.

#### **Toma de TYKERB® con los alimentos y bebidas**



6683



No beba zumo de pomelo mientras esté en tratamiento con TYKERB®. Puede afectar al funcionamiento de este medicamento.

#### **Embarazo y lactancia**

No se conoce el efecto de TYKERB® durante el embarazo. No debe usar TYKERB® si está embarazada, a menos que su médico se lo recomiende específicamente.

- Informe a su médico si está embarazada o tiene pensado quedar embarazada
- Utilice un método anticonceptivo eficaz para evitar quedarse embarazada mientras esté tomando TYKERB®.
- Informe a su médico si se queda embarazada durante el tratamiento con TYKERB®.

Se desconoce si TYKERB® pasa a la leche materna. No dé el pecho mientras esté tomando TYKERB®.

- Informe a su médico si está amamantando o tiene pensado hacerlo

Se recomienda a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con TYKERB® comunicarse con la con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 4725-8900.

Se recomienda a las mujeres que estén en periodo de lactancia durante el tratamiento con TYKERB® comunicarse con la con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 4725-8900.

Si tiene cualquier duda, pida consejo a su médico antes de tomar TYKERB®.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Usted tiene la responsabilidad de decidir si es capaz de conducir un vehículo o realizar tareas que requieran elevada concentración. Debido a los posibles efectos adversos de TYKERB®, su capacidad para conducir o manejar maquinaria puede verse afectadas. Estos se describen en la sección 4, "Posibles efectos adversos"

### **3. Cómo tomar TYKERB®**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Su médico decidirá la dosis adecuada de TYKERB® dependiendo del tipo de cáncer de mama que esté tratando.

Si le recetan TYKERB® en combinación con capecitabina, la dosis normal son 5 comprimidos de TYKERB® al día, en una única dosis.

Si le recetan TYKERB® en combinación con trastuzumab, la dosis normal son 4 comprimidos de TYKERB® al día, en una única dosis.

Si le recetan TYKERB® en combinación con un inhibidor de aromatasa, la dosis normal son 6 comprimidos de TYKERB® al día, en una única dosis.

Tome la dosis que le ha sido recetada todos los días durante el tiempo que le indique su médico.

Su médico le informará acerca de la dosis del otro medicamento anticancerígeno, y sobre cómo ha de tomarlo.

#### **Toma de los comprimidos**

- Trague los comprimidos enteros con agua, uno tras otro, a la misma hora todos los días.
- Tome TYKERB® por lo menos una hora antes o una hora después de la comida. Tome TYKERB® todos los días a la misma hora en relación con las comidas, por ejemplo, puede tomar los comprimidos todos los días una hora antes del desayuno.

#### **Mientras esté tomando TYKERB®**

- Dependiendo de los efectos adversos que presente, su médico puede recomendarle disminuir la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento.
- Su médico le realizará análisis para comprobar el funcionamiento de su corazón y de su hígado antes y durante el tratamiento con TYKERB®.



**Si toma más TYKERB® del que debe**

Póngase en contacto con su médico inmediatamente. Si es posible, muéstrele el envase.

**Si olvidó tomar TYKERB®**

**No tome una dosis doble** para compensar las dosis olvidadas. Tome la siguiente dosis a la hora prevista.

**4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, TYKERB® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Una reacción alérgica grave es un efecto adverso raro** puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas y puede aparecer rápidamente.

Los síntomas pueden incluir:

- erupción cutánea (incluyendo picor, presencia de pápulas)
- sibilancias inusuales o dificultad para respirar
- párpados, labios o lengua hinchados
- dolores en los músculos o las articulaciones
- colapso o desmayo.

**Informe a su médico inmediatamente** si tiene alguno de estos síntomas. No tome más comprimidos.

**Efectos adversos muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- diarrea (que puede hacer que se deshidrate y dar lugar a complicaciones más graves)  
**Informe inmediatamente a su médico ante el primer signo de diarrea, debido a que es muy importante que la diarrea sea tratada inmediatamente. Además, informe inmediatamente a su médico si la diarrea empeora. Puede encontrar más consejos sobre cómo reducir el riesgo de diarrea al final de esta sección.**
- erupción, piel seca, picor  
**Informe a su médico si tiene una erupción cutánea. Puede encontrar más consejos sobre cómo reducir el riesgo de erupción cutánea en esta sección.**

**Otros efectos adversos muy frecuentes:**

- pérdida de apetito
- náuseas
- vómitos
- cansancio, debilidad
- indigestión
- estreñimiento
- inflamación de la boca/úlceras en la boca
- dolor de estómago
- problemas para dormir
- dolor de espalda
- dolor en manos y pies
- dolor en articulaciones y en la espalda
- una reacción de la piel en las palmas de las manos o las plantas de los pies (incluyendo hormigueo, entumecimiento, dolor, hinchazón o enrojecimiento)
- tos, dificultad para respirar
- dolor de cabeza
- sangrado de la nariz
- sofocos
- pérdida inusual del pelo o fragilidad.



**Informe a su médico** si cualquiera de estos efectos adversos llega a ser grave o problemático.

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

- un efecto sobre el funcionamiento de su corazón.

En la mayoría de los casos, el efecto sobre su corazón no tendrá ningún síntoma. Si experimenta síntomas asociados con este efecto adverso, entre estos, es probable que se incluyan latido del corazón irregular y respiración difícil.

- problemas de hígado, que pueden causar picor, ojos o piel amarillenta (ictericia), orina oscura o dolor o malestar en la región superior derecha del estómago.
- alteraciones en las uñas, como tendencia a presentar infección e inflamación de las cutículas

**Informe a su médico si tiene cualquiera de estos síntomas.**

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

- inflamación de los pulmones inducida por el tratamiento, que puede causar respiración entrecortada o tos.

**Informe inmediatamente a su médico si tiene cualquiera de estos síntomas.**

Otros efectos adversos poco frecuentes incluyen:

- resultados de los análisis de sangre que muestran cambios en el funcionamiento del hígado (generalmente leve y temporal)

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

- reacciones alérgicas graves (*ver el principio de la sección 4*)

**Si tiene otros efectos adversos**

**Informe a su médico** si nota efectos adversos no mencionados en este prospecto.

**Reducción del riesgo de diarrea y erupción cutánea**

**TYKERB® puede causar diarrea grave**

Si padece diarrea mientras toma **TYKERB®**:

- beba mucho líquido (de 8 a 10 vasos al día), como agua, bebidas deportivas u otras bebidas transparentes
- coma alimentos con bajo contenido en grasas y alto contenido en proteínas en lugar de alimentos grasos o comidas picantes
- coma verduras cocinadas en lugar de verduras crudas y elimine la piel de las frutas antes de comerlas
- evite la leche y los productos lácteos (incluyendo los helados)
- evite los suplementos a base de hierbas (algunos pueden causar diarrea).

**Informe a su médico** si su diarrea continúa.

**TYKERB® puede causar erupción cutánea**

Su médico le hará revisiones de la piel antes y durante el tratamiento.

Para cuidar la piel sensible:

- lávese con un producto que no contenga jabón
- utilice productos de belleza hipoalergénicos, libres de fragancias
- utilice filtros solares (factor de protección solar (FPS) 30 o superior).

**Informe a su médico** si tiene una erupción cutánea.

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles

6683



efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

"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".

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 4725-8900.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### 5. Conservación de TYKERB®

Mantener fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en el estuche.

Almacenar a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C).

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

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

##### Composición de TYKERB®

El principio activo de TYKERB® es lapatinib. Cada comprimido recubierto contiene lapatinib ditosilato monohidrato, equivalente a 250 mg de lapatinib.

Los demás componentes son: Celulosa microcristalina, povidona (K30), Glicolato sódico de almidón (tipo A), estearato de magnesio, Opadry amarillo (YS-1-12524-A).

##### Aspecto del producto y contenido del envase

TYKERB® se presenta en envases con 70 y 140 comprimidos recubiertos.

Elaborado por: Glaxo Operations UK Limited, Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Inglaterra.

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

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

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

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

EMA SmPC - Septiembre 2014.

Fecha de última revisión: ..... Disp.N° .....

*Mem*

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Claudia A. Scasserra  
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464  
APODERADA