



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 9021

BUENOS AIRES, 10 AGO. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007574-16-1 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 prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TYKERB / LAPATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LAPATINIB (COMO DITOSILATO DE LAPATINIB MONOHIDRATO 405,0 mg) 250 mg; aprobada por Certificado N° 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 N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

VP
J



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

DISPOSICIÓN N° 9021

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada TYKERB / LAPATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LAPATINIB (COMO DITOSILATO DE LAPATINIB MONOHIDRATO 405,0 mg) 250 mg; aprobada por Certificado N° 53.860 y Disposición N° 3454/07, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 64 a 129, para los prospectos y de fojas 131 a 148, para la información para el paciente.

1

4
d



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

DISPOSICIÓN N° **9021**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3454/07 los prospectos autorizados por las fojas 64 a 85 y la información para el paciente autorizada por las fojas 131 a 136, 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 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 prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-007574-16-1

DISPOSICIÓN N° **9021**

Jfs

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

VP
2



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...9021... 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 NOVARTIS 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 (COMO DITOSILATO DE LAPATINIB MONOHIDRATO 405,0 mg) 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 de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 6683/15.	Prospectos de fs. 64 a 129, corresponde desglosar de fs. 64 a 85. Información para el paciente de fs. 131 a 148, corresponde desglosar de fs. 131 a 136.-

7

UP
of



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 53.860 en la Ciudad de Buenos Aires, a los **10 AGO. 2016** días.....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-007574-16-1

DISPOSICIÓN Nº **9021**

Jfs

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

UP
d

10 AGO. 2016

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPPLICADO
Novartis

9021



TYKERB®
LAPATINIB

Comprimidos Recubiertos
Venta bajo receta archivada

Industria Inglesa

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: 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.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

9021



Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El lapatinib es un nuevo inhibidor de Proteína-Kinasas de la familia de las 4-anilinoquinazolininas con un modo de acción único: es un inhibidor potente, selectivo y reversible de los dominios intracelulares de tirosina Kinasa del receptor EGFR (ErbB1) y del oncogén HER2/neu (ErbB2) (con valores K_i^{app} estimados de 3 nM y 13 nM, respectivamente), y se disocia lentamente de estos receptores (vida media ≥ 300 minutos). Se determinó que su disociación era más lenta que la de otros inhibidores de Proteína-Kinasas de la familia de las 4-anilinoquinazolininas estudiados. El lapatinib inhibe el crecimiento de células tumorales inducido 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-FU (el metabolito activo de la capecitabina) en cuatro líneas de células tumorales. Se desconoce la importancia clínica de estos datos *in vitro*.

La combinación de lapatinib y trastuzumab podría ofrecer modos de acción complementarios y posibles mecanismos de resistencia totalmente separados. Los efectos inhibidores del lapatinib en el crecimiento se evaluaron en líneas celulares acondicionadas con trastuzumab. El lapatinib conservó una parte importante de su actividad contra líneas celulares de cáncer de mama con amplificación del HER2 seleccionadas por su crecimiento a largo plazo *in vitro* en un medio a base de trastuzumab, y ejerció un efecto sinérgico con el trastuzumab en estas líneas celulares. Estos hallazgos indican que no se produce resistencia cruzada entre estos dos fármacos dirigidos contra el oncogén HER2/neu (ErbB2).

Las células de cáncer de mama hormonosensible (con receptores de estrógenos [ER+] o con receptores de progesterona [PgR+]) que coexpresan el HER2 tienden a ser resistentes a los tratamientos endocrinos conocidos. Las células de cáncer de mama hormonosensible que inicialmente carecen de EGFR o HER2 producirán una regulación ascendente de estos receptores a medida que el tumor adquiere resistencia al tratamiento endocrino. Varios ensayos aleatorizados en el cáncer de mama metastásico hormonosensible indicaron que la adición al tratamiento endocrino de un inhibidor de la tirosina Kinasa del HER2 o del EGFR podría mejorar la supervivencia sin progresión del cáncer (SSP).

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

La absorción del lapatinib tras la administración oral es incompleta y variable (coeficiente de variación del ABC entre el 50 y el 100%). Las concentraciones séricas se alcanzan tras 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. La administración diaria de 1250 mg da lugar a valores de C_{max} de 2,43 $\mu\text{g/ml}$ (1,57-3,77 $\mu\text{g/ml}$) y a valores de ABC de 36,2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ (23,4-56 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$) [media geométrica en el estado de equilibrio (intervalo de confianza del 95%)].

9021



La exposición sistémica aumenta al administrar el lapatinib con alimentos (Ver *Posología / Dosificación – Modo de administración*). Los valores de ABC del lapatinib fueron entre 3 y 4 veces mayores (y los valores de C_{max} alrededor de 2,5 y 3 veces mayores) tras la administración con una comida con un bajo contenido de grasas (5% [500 calorías]) o con un alto contenido de grasas (50% [1000 calorías]), respectivamente.

Distribución

El lapatinib se une considerablemente (> 99%) a la albúmina y a la glucoproteína ácida $\alpha 1$. Según varios estudios *in vitro*, el lapatinib es un sustrato de las proteínas transportadoras BCRP (ABCG2) y Pgp (ABCB1). También se ha demostrado que el lapatinib inhibe *in vitro*, con concentraciones similares a las que se alcanzan en la práctica clínica, la Pgp ($CI_{50} = 2,3 \mu g/ml$), la BCRP ($CI_{50} = 0,014 \mu g/ml$) y el transportador de captación hepática OATP1B1 ($CI_{50} = 2,3 \mu g/ml$). Se desconocen las repercusiones clínicas de estos efectos en la farmacocinética de otros fármacos o en la actividad farmacológica de otros antineoplásicos. El 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 $\geq 6,9 \mu g/ml$).

Metabolismo

El 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.

In vitro, el lapatinib inhibe la CYP3A (K_i entre 0,6 y 2,3 $\mu g/ml$) y la CYP2C8 (0,3 $\mu g/ml$) con concentraciones similares a las que se alcanzan en la práctica clínica. El lapatinib no inhibe de manera significativa las siguientes formas de los microsomas hepáticos humanos: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, y UGT (*in vitro*, los valores CI_{50} fueron $\geq 6,9 \mu g/ml$).

En voluntarios sanos que recibieron 200 mg dos veces al día de ketoconazol (un inhibidor de la CYP3A4) durante 7 días, la exposición sistémica al lapatinib aumentó aproximadamente 3,6 veces y la vida media 1,7 veces.

En voluntarios sanos que recibieron 100 mg dos veces al día de carbamazepina (un inductor de la CYP3A4) durante 3 días y 200 mg dos veces al día durante 17 días, la exposición sistémica al lapatinib disminuyó aproximadamente un 72%.

Eliminación

La vida media del lapatinib, medida tras la administración de dosis únicas, aumenta con dosis crecientes. Sin embargo, con la administración diaria del lapatinib se alcanzan concentraciones estacionarias después de 6 a 7 días, lo cual indica que la vida media efectiva es de 24 horas. El lapatinib se elimina predominantemente tras ser metabolizado por las formas CYP3A4/5. La principal vía de eliminación del 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).

Poblaciones especiales de pacientes

9021



Disfunción renal

La farmacocinética del lapatinib se no ha estudiado específicamente en pacientes con disfunción renal o hemodializados. Sin embargo, es improbable que la disfunción renal altere la farmacocinética del 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 del lapatinib se estudió en sujetos con disfunción hepática moderada (n = 8) o grave (n = 4) en ocho controles sanos. La exposición sistémica (ABC) al 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 el lapatinib 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, el lapatinib debe suspenderse definitivamente (ver *Posología / Dosificación – Modo de administración, Advertencias y Precauciones*).

Estudios clínicos

Los datos de dos ensayos aleatorizados 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.

El lapatinib no está indicado para el tratamiento adyuvante.

Lapatinib en combinación con capecitabina

Un ensayo aleatorizado evaluó la eficacia y seguridad de la combinación de lapatinib y capecitabina en el cáncer de mama. Las pacientes admitidas en el ensayo tenían cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con hiperexpresión del oncogén HER2/neu (ErbB2) [3+ o 2+ en la prueba 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 gammagrafía MUGA) antes de iniciar el tratamiento con el lapatinib a fin de comprobar que se situara dentro de los límites normales institucionales. En los ensayos clínicos, la FEVI se midió aproximadamente cada 8 semanas durante el tratamiento con el lapatinib para asegurarse de que no pasara 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) + 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 TP en las pacientes tratadas con lapatinib + 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. Principales datos de eficacia del estudio sobre el tratamiento con el lapatinib en combinación con capecitabina

Eficacia	Evaluación independiente		Evaluación de los investigadores	
	Lapatinib + capecitabina (N=198)	Capecitabina en monoterapia (N=201)	Lapatinib + capecitabina (N=198)	Capecitabina en monoterapia (N=201)
Tiempo hasta la progresión del cáncer				
Progresión o muerte por cáncer de mama	41%	51%	61%	63%
Mediana del tiempo hasta la progresión (semanas)	27,1	18,6	23,9	18,3
Razón de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,57 (0,43, 0,77)		0,72 (0,56, 0,92)	
Valor de p	0,00013		0,00762	
Porcentaje total de respuesta (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)

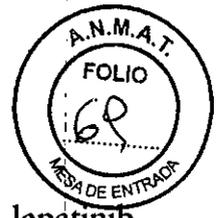
IC = intervalo de confianza

El porcentaje total de respuesta calculado por el grupo de expertos independiente fue del 23,7% en las pacientes tratadas con lapatinib + capecitabina y del 13,9% en aquellas que solo recibieron la 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").

Cuando se detuvo el proceso de reclutamiento del estudio (3 de abril de 2006), 399 pacientes habían sido aleatorizadas a un tratamiento en investigación 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 la capecitabina en monoterapia. En total, 207 pacientes fueron asignadas a la combinación y 201 a la capecitabina en monoterapia.

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



La Tabla 2 resume el análisis de los datos de sobrevida al 1 de octubre de 2008.

Tabla 2. Datos de sobrevida general del estudio sobre el tratamiento con el lapatinib en combinación con capecitabina

	Lapatinib + capecitabina (N=207)	Capecitabina en monoterapia (N=201)
Sobrevida general		
Mortalidad	81%	86%
Sobrevida general (mediana en semanas)	75,0	64,7
Razón de riesgos instantáneos (IC del 95%) Valor de p	0,87 (0,71, 1,08) 0,210	

IC = intervalo de confianza

Después de la detención del estudio, se cruzó el tratamiento de 36 pacientes, que cambiaron de la monoterapia con capecitabina a la combinación de lapatinib + capecitabina; 26 de ellas lo hicieron antes de la progresión de la enfermedad mientras recibían la capecitabina en monoterapia. A fin de aislar el efecto del tratamiento a pesar del cruce, 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 una razón de riesgos instantáneos de 0,80 para el efecto del tratamiento (IC del 95%: 0,64, 0,99; p=0,043).

Un estudio aleatorizado de Fase III (EGF111438) (N=540) comparó los efectos de la combinación de lapatinib + capecitabina con los de la combinación de trastuzumab + 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) + 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) + capecitabina (2500 mg/m²/día los 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 ≥ 1 línea). El estudio se interrumpió cuando el análisis intermedio programado (N=475) reveló una eficacia superior de la rama trastuzumab + capecitabina y una baja incidencia de acontecimientos en el sistema nervioso central.

El análisis final confirmó que los resultados relativos al criterio de valoración principal no eran concluyentes debido al reducido número de acontecimientos del SNC [8 pacientes (3,2%) del grupo tratado con la combinación de lapatinib + capecitabina presentaron metástasis en el SNC como primer sitio de progresión, frente a 12 (4,8%) del grupo de la combinación de trastuzumab + capecitabina] (ver "Estudios clínicos"). La Tabla 3 presenta los resultados finales de la sobrevida sin progresión y de la sobrevida general. El análisis final confirmó la eficacia superior de la combinación de trastuzumab + capecitabina.

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

9021

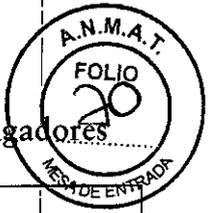


Tabla 3. Análisis de la sobrevida sin progresión (SSP) evaluada por los investigadores y de la sobrevida general (SG) del estudio EGF111438

	SSP evaluada por los investigadores		SG	
	Lapatinib + capecitabina	Trastuzumab + capecitabina	Lapatinib + capecitabina	Trastuzumab + capecitabina
Todas las pacientes				
N	271	269	271	269
Número (%) con un acontecimiento 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, -)
Razón de riesgos instantáneos estratificada ^b				
RR (IC del 95%)	1,30 (1,04, 1,64)		1,34 (0,95, 1,90)	
Valor de p	0,021		0,095	
Pacientes tratadas anteriormente con el trastuzumab				
N	167	159	167	159
Número (%) con un acontecimiento 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)
RR (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
Número (%) con un acontecimiento 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, -)
RR (IC del 95%)	1,70 (1,15, 2,50)		1,67 (0,94, 2,96)	

IC = intervalo de confianza

a. Sobrevida sin progresión (SSP): 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 de la razón de riesgos instantáneos del tratamiento según el modelo de Pike: >1 indica un mayor riesgo con la combinación de lapatinib + capecitabina que con la de trastuzumab + capecitabina.

1. Acontecimiento de SSP: progresión o muerte; acontecimiento de SG: muerte por cualquier causa.

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

Efecto del lapatinib en las metástasis del SNC

En cuanto a respuestas objetivas, la monoterapia con el lapatinib ha mostrado una

actividad mínima en el tratamiento de metástasis confirmadas del SNC.

El lapatinib no se recomienda para la prevención de metástasis del SNC.

Combinación de lapatinib y trastuzumab

Un ensayo aleatorizado evaluó la eficacia y la seguridad de la combinación de lapatinib + trastuzumab en el cáncer de mama metastásico. Para cumplir los requisitos, las pacientes debían padecer cáncer de mama metastásico de 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 lapatinib (1000 mg por vía oral una vez al día) + 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 lapatinib (1500 mg por vía oral una vez al día) (N = 148). Las pacientes con una progresión objetiva del cáncer y que habían recibido el 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 sobrevida sin progresión (SSP) entre el lapatinib en combinación con trastuzumab y el lapatinib en monoterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico. Los objetivos secundarios incluyeron la evaluación y la comparación entre los dos grupos de tratamiento de la sobrevida general (SG), el porcentaje total 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 sobrevida general. 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. Datos de eficacia

	Lapatinib + trastuzumab (N = 148)	Lapatinib en monoterapia (N = 148)
Mediana de SSP ¹ (semanas) (IC del 95%)	12,0 (8,1, 16,0)	8,1 (7,6, 9,0)
Razón de riesgos instantáneos (IC del 95%) Valor de p	0,73 (0,57, 0,93) 0,008	
Porcentaje de respuesta (%) (IC del 95%)	10,3 (5,9, 16,4)	6,9 (3,4, 12,3)

SSP = sobrevida sin progresión del cáncer; IC = intervalo de confianza.

¹ Estimaciones basadas en el modelo de Kaplan-Meier.

9021



Tabla 5. Datos sobre la sobrevida general

	Lapatinib + trastuzumab (N = 148)	Lapatinib en monoterapia (N = 148)
Mortalidad	105	113
Mediana de la sobrevida general (meses) ¹ (IC del 95%)	14,0 (11,9, 17,2)	9,5 (7,6, 12,0)
Razón de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,74 (0,57, 0,97)	
Valor de p	0,026	

IC = intervalo de confianza

¹ Estimaciones basadas en el modelo de Kaplan-Meier

Tabla 6. Resumen de los datos sobre SSP y SG en el subgrupo sin receptores hormonales (lapatinib + trastuzumab)

	Lapatinib + trastuzumab (N=75)	Lapatinib en monoterapia (N=75)	RR (IC del 95%)
SSP	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)

Lapatinib en combinación con letrozol

Se estudió la combinación de lapatinib y letrozol en el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales (receptores de estrógeno [RE+] y/o receptores de progesterona [RP+]).

El ensayo EGF30008 comparativo, aleatorizado y con doble enmascaramiento se llevó a cabo en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, hormonosensible (HS), 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) + lapatinib (1500 mg una vez al día) o a una combinación de letrozol + placebo. 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 (población "HER2+") y conformaron la población principal predefinida para el análisis de la eficacia.

En la población HER2+, la sobrevida sin progresión (SSP) determinada por los investigadores fue significativamente mayor con la combinación de letrozol + lapatinib que con letrozol + placebo (ver la Tabla 7).

Tabla 7. Sobrevida sin progresión en el estudio EGF30008 (lapatinib + letrozol) (únicamente en la población HER2+)

	Población HER2+	
	N = 111	N = 108
	Lapatinib (1500 mg/día) + letrozol (2,5 mg/día)	Letrozol en monoterapia (2,5 mg/día)
Mediana de SSP (semanas) (IC del 95%)	35.4 (24.1, 39.4)	13.0 (12.0, 23.7)
Razón de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0.71 (0.53, 0.96)	
Valor de p	0.019	

IC = intervalo de confianza

Los efectos beneficiosos de la combinación de lapatinib + letrozol en la SSP de la población HER2+ se confirmó en un análisis de regresión de Cox programado [RR=0,65 (IC del 95 %: 0,47-0,89) p = 0,008]. Además del efecto beneficioso en la SSP que se observó en la población HER2+, la combinación de lapatinib + letrozol mejoró el porcentaje 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 SSP [tras un seguimiento de 2,64 años (mediana)], los datos de sobrevida general no eran maduros y no había una diferencia significativa entre los grupos tratados de la población HER2+; esto no varió tras un periodo de seguimiento adicional (mediana >7,5 años; Tabla 8).

Tabla 8. Sobrevida general (lapatinib + letrozol) – únicamente en la población HER2+

	Lapatinib (1500 mg/día) + letrozol (2,5 mg/día)	Letrozol (2,5 mg/día) + placebo
Sobrevida general	N = 111	N = 108
Análisis programado de SG (realizado al momento del análisis final de la SSP, el 3 de junio de 2008)		
Mediana del seguimiento (años)	2,64	2,64
Mortalidad	50 (45%)	54 (50%)
Razón de riesgos instantáneos ^a (IC del 95%) Valor de p ^b	0,77 (0,52, 1,14) 0,185	
Análisis final de SG (análisis retrospectivo realizado el 7 de agosto de 2013)		
Mediana del seguimiento (años)	7,78	7,55
Muertes	86 (77%)	78 (72%)
Razón de riesgos instantáneos (IC del 95%) Valor de p ^b	0,97 (0,07,1,33) 0,848	

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

9021



- a. *Estimación de la razón de riesgos instantáneos del tratamiento: <1 indica un menor riesgo con la combinación de letrozol (2,5 mg) + lapatinib (1500 mg) que con letrozol (2,5 mg) + placebo.*
- b. *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.*

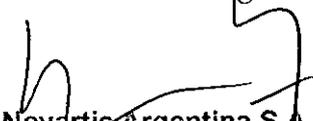
Datos de toxicidad preclínica

El lapatinib se estudió en ratas y conejas gestantes que recibieron dosis orales de 30, 60 y 120 mg/kg/día. No se observaron efectos teratógenos, pero sí anomalías menores en ratas (arteria umbilical izquierda, costilla cervical y osificación precoz) con la dosis maternotóxica de 120 mg/kg/día (6,4 veces la exposición clínica prevista en el ser humano tratado con 1250 mg de lapatinib y 2000 mg/m² de capecitabina). En las conejas, el lapatinib produjo toxicidad materna con dosis de 60 y 120 mg/kg/día (el 6,5 % y 19 % de la exposición clínica prevista en el ser humano con 1250 mg de lapatinib y 2000 mg/m² de capecitabina, respectivamente), y abortos con 120 mg/kg/día. La toxicidad materna se asoció con disminuciones del peso de los fetos y variaciones esqueléticas menores. En el estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, disminuyó la sobrevivencia de las crías entre el nacimiento y el 21 día posnatal con dosis de 60 mg/kg/día o más (3,3 veces la exposición clínica prevista en el ser humano tratado con dosis de 1250 mg de lapatinib y 2000 mg/m² de capecitabina). En este estudio, la máxima dosis sin efecto observado fue de 20 mg/kg/día.

En ratas no se registraron efectos en la función gonadal, el apareamiento o la fecundidad de machos y hembras con dosis de hasta 120 mg/kg/día (hembras) y 180 mg/kg/día (machos) (6,4 y 2,3 veces la exposición clínica prevista en el ser humano con 1250 mg de lapatinib y 2000 mg/m² de capecitabina, respectivamente). Se desconoce el efecto en la fecundidad humana.

El lapatinib no mostró efectos clastógenos 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.

Los estudios sobre el poder cancerígeno del lapatinib por vía oral revelaron lesiones cutáneas graves con las dosis máximas administradas, que dieron lugar a exposiciones (ABC) de hasta 1,7 veces en ratones y en ratas macho, y de hasta 12 veces en ratas hembra, con respecto a la exposición humana que se alcanza tras la administración de 1250 mg de lapatinib y 2000 mg/m² de capecitabina. No hubo indicios de poder cancerígeno en ratones. En ratas, la incidencia de hemangioma benigno de los ganglios linfáticos mesentéricos fue mayor en algunos grupos que en los controles simultáneos, aunque se mantuvo dentro del intervalo de referencia. También se observó un aumento de la frecuencia de infartos renales y necrosis papilar en ratas hembra 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.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

9021



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

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 el lapatinib se seguirá supervisando la FEVI para evitar que pase por debajo del límite inferior del intervalo normal institucional (ver "Posología / Dosificación - Modo de administración").

El lapatinib debe tomarse al menos 1 hora antes o al menos 1 hora después de las comidas (ver "Interacciones y Características farmacológicas / propiedades"). La dosis diaria recomendada de lapatinib no debe dividirse en varias tomas.

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

Ver la información de prescripción completa del fármaco coadministrado para conocer su posología, contraindicaciones y datos de toxicidad.

Cáncer de mama metastásico con hiperexpresión de HER2

Lapatinib en combinación con capecitabina

La dosis recomendada de lapatinib es de 1250 mg (cinco comprimidos) una vez al día, 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.

Lapatinib en combinación con trastuzumab

La dosis recomendada de lapatinib es de 1000 mg (cuatro comprimidos) una vez al día, 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").

Lapatinib en combinación con un inhibidor de la aromatasa

La dosis recomendada de lapatinib es de 1500 mg (seis comprimidos) una vez al día, en combinación con un inhibidor de la aromatasa.

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

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

9021



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

Ante síntomas de disminución de la FEVI de grado 3 o más según los criterios terminológicos para la evaluación de acontecimientos adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de EE.UU., o si la FEVI pasa por debajo del límite inferior del intervalo normal institucional, deberá suspenderse la administración del lapatinib. 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 NCI, deberá suspenderse la administración del lapatinib.

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

La administración del lapatinib debe interrumpirse en caso de diarrea de grado 3 según los criterios CTCAE del NCI, 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 NCI, decaimiento del estado general, fiebre, septicemia, neutropenia, hemorragia franca o deshidratación). El tratamiento con el lapatinib 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. El lapatinib se suspenderá definitivamente en caso de diarrea de grado 4 según los criterios CTCAE del NCI.

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

La administración del lapatinib 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 del lapatinib en caso de toxicidad de grado ≥ 2 según los criterios CTCAE del NCI, 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 el lapatinib 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 el lapatinib 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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

9021



El lapatinib es metabolizado en el hígado. La disfunción hepática moderada y grave se ha asociado con aumentos respectivos del 56% y 85% de la exposición sistémica. En pacientes con disfunción hepática, el lapatinib debe administrarse con precaución debido al aumento de la exposición al fármaco (ver "Advertencias", "Precauciones" y "Características farmacológicas / propiedades").

La dosis de lapatinib 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 a curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (ABC) 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*).

Niños

No se han demostrado la seguridad y la eficacia del lapatinib en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada

Solo se dispone de escasos datos sobre el uso del lapatinib en pacientes de 65 años o más; ver la Tabla 9.

Tabla 9. Exposición de pacientes de edad avanzada

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

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

CONTRAINDICACIONES

El lapatinib está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de sus componentes (Ver "Reacciones adversas").

ADVERTENCIAS


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

Toxicidad cardíaca: con el lapatinib se han notificado disminuciones de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) (ver *Reacciones adversas*); en consecuencia, se requiere precaución al administrar el lapatinib 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 el lapatinib 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 del lapatinib se notificaron acontecimientos cardíacos (incluidas disminuciones de la FEVI) en aproximadamente el 1% de las pacientes. Alrededor del 0,3% de aquellas tratadas con el lapatinib presentaron disminuciones sintomáticas de la FEVI. Sin embargo, al administrar la combinación de lapatinib y trastuzumab a pacientes con cáncer metastásico, la incidencia de acontecimientos cardíacos (incluidas disminuciones de la FEVI) fue mayor con la combinación (7%) que en el grupo que recibió solamente el lapatinib (2%) durante el estudio fundamental. La naturaleza e intensidad de los acontecimientos cardíacos registrados en este estudio fueron comparables a las observadas previamente con el lapatinib.

En un ensayo no comparativo y sin enmascaramiento que evaluó dosis escalonadas de lapatinib en pacientes con cáncer avanzado, se observó una leve prolongación del intervalo QTc en función de la dosis. En consecuencia, se requiere precaución al administrar el lapatinib a pacientes que han presentado o podrían presentar una prolongación del intervalo QTc. Esto incluye 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 el lapatinib es necesario corregir la hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia.

Enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis: se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis con el lapatinib (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 el lapatinib 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 el lapatinib 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 el lapatinib. En un ensayo clínico aleatorizado a gran escala sobre la monoterapia con el lapatinib (n=1194), el riesgo total de daño hepático grave (ALT > 5 veces el límite

9021



superior normal, de grado 3 según los criterios CTCAE del NCI) 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, 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 lapatinib en pacientes con disfunción hepática grave preexistente. Si se produce una hepatotoxicidad severa durante el tratamiento, el lapatinib 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 el lapatinib (ver *Reacciones adversas*). La diarrea puede llegar a ser grave y se han registrado muertes. La diarrea suele manifestarse a principios del tratamiento con el lapatinib; 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 el lapatinib 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 NCI. 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 el lapatinib (ver “Posología / Dosificación - Modo de administración”).

Reacciones cutáneas graves: se han notificado reacciones cutáneas graves con el lapatinib. 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 el lapatinib (ver “Posología / Dosificación - Modo de administración”).

Tratamiento concomitante con inhibidores o inductores de la forma CYP3A4: se requiere precaución al coadministrar el lapatinib con inhibidores o inductores de la forma CYP3A4 ya que existe un riesgo de aumento o disminución de la exposición al lapatinib, respectivamente (ver “Precauciones”).

PRECAUCIONES

Interacciones

El 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 del lapatinib.

Debe procederse con precaución al coadministrar el lapatinib con inhibidores conocidos de la forma CYP3A4 (p.ej. ketoconazol, itraconazol o zumo de pomelo) y es necesario

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

2

vigilar estrictamente la respuesta clínica y la aparición de acontecimientos adversos (*Advertencias y Precauciones*). Los estudios de farmacocinética han indicado que, si resulta imprescindible coadministrarlo con un potente inhibidor de la CYP3A4, la dosis de lapatinib podría reducirse a 500 mg al día para obtener un ABC del 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.

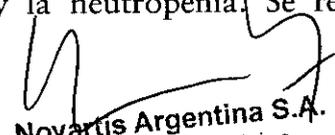
Debe procederse con precaución al coadministrar el lapatinib con inductores conocidos de la forma CYP3A4 (p.ej. rifampicina, carbamazepina o fenitoína) y es necesario vigilar estrictamente la respuesta clínica y la aparición de acontecimientos adversos (ver *Advertencias y Precauciones*). Los estudios de farmacocinética han indicado que si resulta imprescindible coadministrarlo con un potente inductor de la CYP3A4, la dosis del lapatinib 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 ABC del lapatinib 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.

Un tratamiento previo con un inhibidor de la bomba de protones (esomeprazol) redujo la exposición al 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 el lapatinib a pacientes tratadas previamente con un inhibidor de la bomba de protones.

In vitro, el lapatinib inhibe la CYP3A4 con concentraciones similares a las que se alcanzan en la práctica clínica. La coadministración del lapatinib con el midazolam oral elevó el ABC 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 el lapatinib con fármacos orales que son sustratos de la forma CYP3A4 y que tiene un estrecho margen terapéutico (ver "Características farmacológicas / propiedades").

In vitro, el lapatinib inhibe la CYP2C8 con concentraciones similares a las que se alcanzan en la práctica clínica. Se requiere precaución al coadministrar el lapatinib con sustratos de la forma CYP2C8 que tienen un estrecho margen terapéutico (ver "Características farmacológicas / propiedades").

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



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

9021



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

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

El 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 al lapatinib o su distribución (ver "Características farmacológicas / propiedades").

In vitro, el lapatinib inhibe la proteína transportadora Pgp con concentraciones similares a las que se alcanzan en la práctica clínica. La coadministración del lapatinib con digoxina oral aumentó el ABC de la digoxina alrededor de un 98%. Se requiere precaución al coadministrar el lapatinib con sustratos de la Pgp que tienen un estrecho margen terapéutico.

In vitro, el 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 el lapatinib afecte la farmacocinética de sustratos de la BCRP (p.ej. topotecán) y del OATP1B1 (p.ej. rosuvastatina) (ver "Características farmacológicas / propiedades").

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

La ingestión de alimentos altera la biodisponibilidad del lapatinib (ver "Posología / Dosificación - Modo de administración" y "Características farmacológicas / propiedades").

Fecundidad

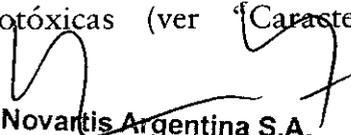
Ninguna información pertinente.

Embarazo

No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados sobre el lapatinib en mujeres embarazadas. Se desconocen los efectos del lapatinib en la gestación humana. El lapatinib debe usarse durante el embarazo únicamente si los beneficios esperados justifican los posibles riesgos para el feto. Es preciso informar a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que deben usar un método anticonceptivo adecuado y que deben evitar el embarazo durante el tratamiento con el lapatinib.

El lapatinib no mostró ningún poder teratógeno en estudios en ratas y conejas gestantes, pero causó anomalías menores con dosis maternotóxicas (ver "Características farmacológicas / propiedades").

Lactancia


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



Se desconoce si el lapatinib se excreta en la leche materna humana. Dado que muchos fármacos lo hacen y que el lapatinib podría provocar reacciones adversas en los lactantes se recomienda suspender la lactancia durante el tratamiento con el lapatinib.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre el efecto del lapatinib en la capacidad para conducir un vehículo o utilizar máquinas. La farmacología del lapatinib no permite anticipar efectos nocivos en tales actividades. Al momento de evaluar la capacidad de la paciente para desempeñar tareas que requieren habilidades mentales, motoras o cognitivas, debe tenerse en cuenta su estado clínico y el perfil de acontecimientos adversos del lapatinib.

REACCIONES ADVERSAS

Datos de ensayos clínicos

Se ha evaluado la seguridad del lapatinib en monoterapia o en combinación con otras quimioterapias para distintos tipos de cáncer en más de 20.000 pacientes, de los cuales 198 lo recibieron en combinación con capecitabina, 149 con trastuzumab y 654 con letrozol (ver "Estudios clínicos").

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 $< 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Reacciones adversas del lapatinib en monoterapia

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con el lapatinib:

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes Anorexia.

Trastornos cardíacos

Frecuentes Disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda¹ (ver "Posología / Dosificación - Modo de administración", "Advertencias" y "Precauciones").

¹ Se notificaron disminuciones de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) en aproximadamente el 1% de las pacientes y más del 70% de los casos fueron asintomáticos. Dichas disminuciones de la FEVI se resolvieron o mejoraron en más del 70% de los casos al suspender el lapatinib. Alrededor del 0,3% de las pacientes tratadas con el lapatinib presentaron disminuciones sintomáticas de la FEVI. Los acontecimientos adversos notificados incluyeron disnea, insuficiencia cardíaca y palpitaciones.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:

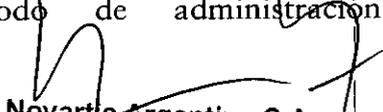
Infrecuentes Enfermedad pulmonar intersticial / neumonitis.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes Diarrea², que puede llegar a provocar deshidratación³ (ver "Posología / Dosificación - Modo de administración", "Advertencias" y "Precauciones").

Náuseas

Vómito


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



³ La gran mayoría de los casos de diarrea fueron de grado 1 o 2.

Trastornos hepatobiliares

Infrecuentes Hiperbilirrubinemia⁴, hepatotoxicidad.

⁴ Las elevaciones de la bilirrubina podrían deberse a que el lapatinib inhibe su captación hepática por parte del OATP1B1, o su excreción biliar por parte de la Pgp o BCRP.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes Exantema ² (incluye dermatitis acneiforme) (ver *Posología / Dosificación - Modo de administración - Suspensión del tratamiento y disminución de la dosis (en todas las indicaciones) - Otros efectos tóxicos*).

Frecuentes Trastornos ungueales, que pueden incluir paroniquia.

Trastornos del sistema inmunitario

Raros Reacciones de hipersensibilidad, que pueden incluir anafilaxia (ver *Contraindicaciones*).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes Cansancio.

² La diarrea y el exantema fueron generalmente de baja intensidad y no provocaron la suspensión del tratamiento con el lapatinib. La diarrea responde bien a medidas energéticas (ver "Advertencias" y "Precauciones"). El exantema fue transitorio en la mayoría de los casos.

Reacciones adversas del lapatinib en combinación con capecitabina

Además de las reacciones adversas observadas con el lapatinib en monoterapia, se han notificado las siguientes reacciones adversas con la combinación de lapatinib y capecitabina (aumento de la frecuencia > 5% frente a la capecitabina en monoterapia). Estos datos se basan en la administración de esta combinación a 198 pacientes.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes Dispepsia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes Piel seca.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con la combinación de lapatinib y capecitabina, pero con una frecuencia similar a la observada con la capecitabina en monoterapia.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes Estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes Eritrodisestesia palmoplantar.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes Inflamación de la mucosa.

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo



Muy frecuentes Dolor de extremidades y lumbalgia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes Cefalea.

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes Insomnio.

Reacciones adversas del lapatinib en combinación con trastuzumab

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

Reacciones adversas del lapatinib en combinación con letrozol

Además de las reacciones adversas observadas con el lapatinib en monoterapia, se han notificado las siguientes reacciones adversas con la combinación de lapatinib y letrozol (aumento de la frecuencia > 5% frente al letrozol en monoterapia). Estos datos se basan en la administración de esta combinación a 654 pacientes.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Muy frecuentes Epistaxis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes Alopecia.
Piel seca.

Datos de Postcomercialización

Los datos acumulados desde la comercialización del producto concuerdan con los obtenidos en los ensayos clínicos.

SOBREDOSIFICACION

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.

La administración más frecuente del lapatinib 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").

Signos y síntomas

Se han notificado casos de sobredosis tanto asintomáticos como sintomáticos en pacientes tratadas con el lapatinib. Los síntomas concordaron con el perfil conocido de acontecimientos adversos del lapatinib (ver "Reacciones adversas") y, en algunos casos se registró dolor a la presión en el cuello cabelludo, taquicardia sinusal (con ECG normal en

9021



otros aspectos) o inflamación de la mucosa.

Tratamiento

El lapatinib 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: Glaxo Operations UK Limited., Ware - Inglaterra.
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.

CDS: 26/02/2015
Tracking Number: N/A


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

INFORMACION PARA EL PACIENTE

ORIGINAL
9021



TYKERB® LAPATINIB

Comprimidos Recubiertos
Venta bajo receta archivada

Industria Inglesa

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 o al farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades.

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 o farmacéutico.

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-Kinasas* y se usa para el tratamiento de determinados tipos de cáncer de mama. Puede frenar o detener el crecimiento de células cancerosas, o incluso aniquilarlas.

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

TYKERB® también se utiliza para el tratamiento del cáncer de mama metastásico *hormonosensible* (cáncer metastásico cuyo crecimiento es favorecido por los estrógenos y la progesterona).

9021

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



Antes de tomar TYKERB®

No tome TYKERB®

- si es alérgico (*hipersensible*) al lapatinib o a cualquiera de los demás componentes de TYKERB®
- Si piensa que algunas de estas restricciones se aplica a su caso, no tome TYKERB® hasta consultar con su médico.

Tenga especial cuidado con TYKERB®

Antes de iniciar el tratamiento con TYKERB®, su médico necesita saber:

- si padece algún trastorno cardíaco.
- si padece algún trastorno pulmonar o si tiene dificultades para respirar.
- si padece algún trastorno hepático.
- Consulte a su médico si piensa que padece alguno de estos trastornos. Podría necesitar exámenes adicionales para verificar que su corazón y su hígado funcionan correctamente, y el médico podría ajustar la dosis del medicamento e incluso suspender el tratamiento en función de los resultados de tales exámenes.

Reacciones cutáneas graves

- Se han observado reacciones cutáneas graves con TYKERB®. Los síntomas podrían incluir exantema, ampollas y descamación.
- Informe a su médico lo antes posible si nota alguno de estos síntomas. Dado que las reacciones cutáneas graves pueden ser mortales, su médico podría pedirle que suspenda TYKERB®

Uso de otros medicamentos con TYKERB®

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, o si está empezando un tratamiento nuevo; esto incluye plantas medicinales y otras sustancias adquiridas sin receta.

Algunos medicamentos podrían alterar el modo de acción de TYKERB®, de la misma manera que TYKERB® podría alterar el modo de acción de otros medicamentos, como por ejemplo:

- eritromicina, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, rifabutina, rifampicina, telitromicina (para el tratamiento de infecciones)
- ritonavir, saquinavir (para el tratamiento del VIH)
- cisaprida (para el tratamiento de afecciones digestivas)
- fármacos que reducen la acidez gástrica (para el tratamiento de úlceras gástricas o de la indigestión)
- 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)

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirzian
Cof. de Asuntos Regulatorios
Aprobado
M.N. 11521

9021



- 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)
- ciclosporina (para inhibir el sistema inmunitario, por ejemplo después de un trasplante de órgano)
- topotecán, paclitaxel, irinotecán, docetaxel (para el tratamiento del cáncer)

➔ Informe a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos.

Uso de TYKERB® con alimentos y bebidas

Los alimentos alteran el efecto de TYKERB® (ver “¿Cómo tomar TYKERB®?”). No tome jugo de pomelo durante el tratamiento con TYKERB® ya que esto podría aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos.

Embarazo y lactancia

Utilice un método anticonceptivo fiable para no quedar embarazada mientras toma TYKERB®.

Si está embarazada o piensa que podría estarlo, o si prevé embarazarse, no tome TYKERB® sin antes consultar a su médico, quien evaluará el beneficio esperado para usted y el riesgo potencial para el bebé de tomar TYKERB® durante el embarazo.

No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con TYKERB®. Consulte a su médico al respecto.

Conducción y uso de máquinas

TYKERB® puede provocar mareos o somnolencia.

No conduzca vehículos ni utilice máquinas a menos de estar seguro de no sufrir estos efectos.

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.

¿Cuánto tomar TYKERB®?

Los comprimidos TYKERB® contienen 250 mg de lapatinib. Su médico decidirá la dosis de TYKERB® adaptada a su caso.

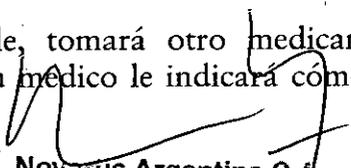
La dosis usual de TYKERB® es de cuatro, cinco o seis comprimidos una vez al día, en función del tipo de cáncer de mama y de las recomendaciones de su médico.

¿Cómo tomar TYKERB®?

Ingiera los comprimidos enteros con agua, uno tras otro, a aproximadamente la misma hora cada día, al menos una hora antes o una hora después de una comida.

Si padece cáncer de mama metastásico con hiperexpresión de HER2, podría recibir algún otro medicamento como capecitabina o trastuzumab durante el tratamiento con TYKERB®. Su médico le indicará cómo tomarlo, cuándo y con qué dosis.

Si padece cáncer de mama metastásico hormonosensible, tomará otro medicamento (un inhibidor de la aromatasas) mientras recibe TYKERB®. Su médico le indicará cómo tomarlo, cuándo y con qué dosis.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

9021



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

Si olvida tomar TYKERB®

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

Si toma más TYKERB® del que debiera

Si toma demasiado TYKERB® probablemente estará más expuesto a efectos adversos. Pregunte a su médico qué hacer. De ser posible, lleve consigo el envase de TYKERB®.

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

No interrumpa TYKERB® sin consultar a su médico

Tome TYKERB® durante el tiempo prescrito y no lo suspenda a menos que su médico se lo indique.

Posibles efectos adversos

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

Se han observado estos efectos adversos con TYKERB®, al administrarlo solo o en combinación con capecitabina, trastuzumab o letrozol.

Reacciones alérgicas graves

Este efecto se observa raramente. Se desarrolla rápidamente y puede afectar a 1 de cada 1000 personas.

Los síntomas incluyen:

- Erupción cutánea (con ampollas y comezón)
- Jadeo inusual o dificultad para respirar
- Inflamación de párpados, labios o lengua
- Dolor muscular o articular
- Síncope o desmayo.

➔ Informe a su médico inmediatamente si percibe alguno de estos síntomas y deje de tomar TYKERB®.

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 en seguida a su médico.
- Bajas concentraciones de leucocitos y eritrocitos
- Reacción cutánea o dolor en las palmas de las manos o las plantas de los pies (que puede

9021



incluir hormigueo, entumecimiento, dolor, inflamación o enrojecimiento)

- Dolor muscular
- Entumecimiento, hormigueo o debilidad en brazos y piernas
- Pérdida del apetito
- Indigestión o dolor estomacal
- Náuseas o vómito
- Estreñimiento
- Cansancio
- Pérdida de cabello inusual o adelgazamiento del cabello
- Hemorragia nasal
- Dolor en la boca o úlceras bucales
- Insomnio
- Dolor de espalda
- Erupción cutánea o piel seca

Efectos adversos frecuentes

Estos pueden afectar a 1 de cada 10 personas:

- Trastornos cardíacos – que pueden dar lugar a arritmias y disnea.
- Dolor de cabeza
- Trastornos de las uñas – como infección e inflamación de la cutícula

Efectos adversos infrecuentes

Estos pueden afectar a 1 de 100 personas:

- Trastornos hepáticos – que pueden provocar ojos o piel amarillentos acompañados de comezón (*ictericia*), orina oscura o dolor o molestias en la parte superior derecha del estómago.
- Inflamación pulmonar – que puede provocar tos y dificultad para respirar.

Efectos adversos raros

Estos pueden afectar a 1 de cada 1000 personas:

- Reacciones alérgicas graves (ver *el principio de este apartado*).

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.

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

¿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.

[Handwritten signature]
Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

9021

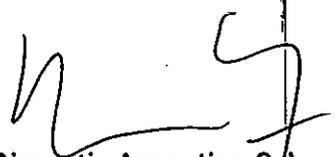


Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N°: 53.860
©Marca Registrada

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

Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

CDS: 26/02/2015
Tracking Number: N/A


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado