



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-121237193-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-121237193-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS ECZANE PHARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada EDITAS / LAPATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LAPATINIB 250 mg (COMO LAPATINIB DITOSILATO MONOHIDRATO 405 mg); aprobado por Certificado N° 59.518.

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

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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

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

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada EDITAS / LAPATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LAPATINIB 250 mg (COMO LAPATINIB DITOSILATO MONOHIDRATO 405 mg); los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo primario: IF-2023-88239724-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario: IF-2023-88239616-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-88239417-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-88239853-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.518, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-121237193-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

**EDITAS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO**

EDITAS
LAPATINIB 250 mg (como Lapatinib ditosilato monohidrato)
Comprimidos Recubiertos

Lote :
Vencimiento:



José Luis Cambiasso
Director Técnico



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-121237193- ECZANE - Rotulo primario - Certificado N59.518

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.31 15:35:12 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.31 15:35:13 -03:00

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

EDITAS
Lapatinib 250mg
(Como Lapatinib ditosilato monohidrato)
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Lapatinib 250 mg (como Lapatinib ditosilato monohidrato), excipientes c.s.

POSOLOGIA

Ver prospecto adjunto

Contenido 70 comprimidos recubiertos *.

ALMACENAMIENTO

Almacenar en su envase original a temperatura ambiente menor a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 59.518

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

www.eczane.com.ar

Laprida 43 – Avellaneda

Provincia de Buenos Aires

Tel: (011) 5263-9727

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso

Elaborado en: Laprida 43 - Avellaneda

LOTE:

VENCIMIENTO:

*** Igual texto para envase conteniendo 140 comprimidos recubiertos**



José Luis Cambiaso
Director Técnico.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-121237193- ECZANE - Rotulo secundario - Certificado N59.518.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.31 15:35:04 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.31 15:35:05 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

EDITAS

Lapatinib 250mg Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene Lapatinib 250 mg (como Lapatinib ditosilato monohidrato) Celulosa microcristalina 387,0 mg, Povidona 58,5 mg, Almidon glicolato sodico 40,5 mg, estearato de magnesio 9,0mg, Hipromelosa 2208 17,85 mg, dióxido de titanio 9,45 mg, polietilenglicol 400 2,4 mg y polisorbato 80 0,3 mg

ACCION TERAPEUTICA

Agentes antineoplásicos – otros agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa. (Código ATC: L01XE07)

INDICACIONES

Lapatinib 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 con progresión tras haber recibido tratamiento previo, que debe haber incluido antraciclinas y taxanos y tratamiento con trastuzumab en enfermedad metastásica.
- en combinación con trastuzumab en pacientes con enfermedad metastásica y receptor hormonal negativo que han progresado durante tratamiento(s) previo(s) de trastuzumab en combinación con quimioterapia
- 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

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Lapatinib sólo debe ser iniciado por un médico experimentado en la administración de agentes oncológicos

Los tumores que sobreexpresan ErbB2 se definen por IHC3+ ó IHC2+ y amplificación de genes o por amplificación génica solamente. La amplificación de genes debe realizarse utilizando un método preciso y validado.

Lapatinib se toma en combinación con capecitabina.



Jose Luis Cambiasso
Director Técnico

La dosis recomendada de lapatinib es de 1.250 mg (cinco comprimidos) una vez al día de manera continuada. No debe dividirse la dosis diaria. Lapatinib debe tomarse al menos una hora antes o al menos una hora después de los alimentos. Para minimizar la variabilidad en cada paciente, debe estandarizarse la administración de lapatinib en relación con la ingesta de alimentos, por ejemplo, tomarlo siempre antes de una comida.

Las dosis olvidadas no deben reemplazarse por otras y la administración debe reanudarse con la dosis diaria siguiente .

La dosis recomendada de capecitabina es de 2.000 mg/m² /día, tomada en 2 dosis separadas 12 horas, en los días 1-14, en ciclos de 21 días . Capecitabina debe tomarse con alimentos o dentro de los 30 minutos siguientes a una comida.

Retraso de dosis y reducción de dosis

Acontecimientos adversos cardiacos

Debe interrumpirse el tratamiento con lapatinib en pacientes con síntomas asociados con 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 Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute (NCI CTCAE) o si su FEVI está por debajo del límite inferior de los valores normales establecidos. Puede reiniciarse el tratamiento con lapatinib a dosis reducida (1.000 mg/día) 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 lapatinib en las pacientes que experimenten síntomas pulmonares de grado 3 o superior, según los criterios NCI CTCAE

Otras toxicidades

Cuando una paciente desarrolle toxicidades de grado 2 o superior de acuerdo con la Terminología Frecuente de Criterios de Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute (NCI CTCAE), puede considerarse la interrupción del tratamiento con lapatinib. Cuando la toxicidad mejora a grado 1 o menor, puede reiniciarse el tratamiento con dosis de 1.250 mg/día. Si la toxicidad reaparece, debe reiniciarse el tratamiento con lapatinib a una dosis menor (1.000 mg/día).

Debe consultarse la ficha técnica de capecitabina para las recomendaciones sobre retraso y reducción de dosis de capecitabina.

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 lapatinib en esta población.

Insuficiencia hepática

Debe interrumpirse el tratamiento con lapatinib cuando se observen cambios graves en la función hepática; y no se debe reiniciar el tratamiento

Debe tenerse precaución con la administración de lapatinib en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave debido al aumento de la exposición al medicamento. Los



Jose Luis Cambiasso
Director Técnico

datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática son insuficientes para proporcionar recomendaciones sobre un ajuste de dosis.

Pediatría

No se recomienda el uso de EDITAS en pediatría debido a que los datos de eficacia y seguridad son insuficientes.

Pacientes de edad avanzada

Los datos de uso de lapatinib en pacientes de 65 años y mayores son limitados.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Cuando se administra lapatinib en combinación con capecitabina, se debe consultar la ficha técnica de capecitabina para la información relevante sobre contraindicaciones e información de seguridad.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se ha asociado lapatinib con notificaciones de disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Debe tenerse precaución si se administra lapatinib a pacientes con enfermedades que puedan alterar la función del ventrículo izquierdo. Antes de iniciar el tratamiento con lapatinib debe evaluarse la FEVI en todas las pacientes, para asegurar que la paciente tiene un valor basal de FEVI dentro de los límites normales establecidos. Debe continuar evaluándose la FEVI durante el tratamiento con lapatinib para asegurar que no desciende hasta niveles inaceptables

Se ha asociado lapatinib con notificaciones de toxicidad pulmonar, incluyendo enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis. Debe hacerse un seguimiento estrecho de los pacientes para controlar los síntomas de toxicidad pulmonar

Durante la utilización de lapatinib se han producido casos de hepatotoxicidad que raramente pueden llegar a ser mortales. Debe monitorizarse la función hepática (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma mensual o según criterio clínico. Debe interrumpirse el tratamiento con lapatinib si se observan cambios graves en la función hepática; y no se debe reiniciar el tratamiento con el medicamento.

Debe tenerse precaución si se prescribe lapatinib a pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

Se recomienda tener precaución si se prescribe lapatinib a pacientes con insuficiencia renal grave.

Durante el tratamiento con lapatinib se han notificado episodios de diarrea, incluyendo diarrea grave. Es importante el tratamiento proactivo de la diarrea con agentes antidiarreicos. Los casos graves de diarrea pueden requerir la administración oral o intravenosa de electrolitos y fluidos y la interrupción del tratamiento con lapatinib.

Debe evitarse el tratamiento concomitante con inductores de CYP3A4, debido al riesgo de disminución de la exposición a lapatinib



Jose Luis Cambiasso
Director Técnico

Debe evitarse el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, debido al riesgo de aumento de la exposición a lapatinib

Debe evitarse tomar zumo de pomelo durante el tratamiento con lapatinib

Debe evitarse la administración concomitante de lapatinib con medicamentos con un margen terapéutico estrecho y que sean sustrato de CYP3A4 o CYP2C8.

Debe evitarse el tratamiento concomitante con sustancias que aumentan el pH gástrico, debido a que puede disminuir la solubilidad y absorción de lapatinib

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

No hay datos adecuados del uso de lapatinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

No debe utilizarse lapatinib durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Debe aconsejarse a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos y evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con lapatinib.

No se ha establecido la seguridad del uso de lapatinib 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. Debe interrumpirse la lactancia en mujeres en tratamiento con lapatinib.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No puede predecirse un efecto perjudicial sobre estas actividades en base a la farmacocinética de lapatinib. Debe tenerse 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.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre lapatinib

Lapatinib es metabolizado principalmente por CYP3A

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 semivida aumentó 1,7 veces. Debe evitarse la administración concomitante de lapatinib con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ej. ritonavir, saquinavir, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodona). La administración concomitante de lapatinib con inhibidores moderados de CYP3A4 debe realizarse con precaución y debe hacerse un seguimiento estrecho 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



Jose Luis Cambiasso
Director Técnico

exposición sistémica a lapatinib disminuyó aproximadamente un 72%. Debe evitarse la administración conjunta de lapatinib 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.

La solubilidad de lapatinib es pH dependiente. Debe evitarse el tratamiento junto con sustancias que aumentan el pH gástrico, debido a que puede disminuir la solubilidad y absorción de lapatinib.

Efectos de lapatinib sobre otros medicamentos

Lapatinib a concentraciones clínicamente relevantes inhibe CYP3A4 y CYP2C8 in vitro. Debe evitarse la administración concomitante de lapatinib y medicamentos con margen terapéutico estrecho y que sean sustratos de CYP3A4 (por ej. cisaprida, pimozida y quinidina) o CYP2C8 (por ej. repaglinida).

Si se administra lapatinib en combinación con paclitaxel (175 mg/m² cada tres semanas), puede coincidir la neutropenia grave con la diarrea. Debe garantizarse un seguimiento y tratamiento temprano de la diarrea.

Lapatinib inhibe el transporte de proteínas Pgp, BCRP y OATP1B1 in vitro. No se ha evaluado la relevancia clínica de este efecto. No puede excluirse que lapatinib afecte la farmacocinética de los sustratos de Pgp (por ej. digoxina), BCRP (por ej. topotecán) y OATP1B1 (por ej. rosuvastatina).

La administración conjunta de lapatinib con capecitabina o trastuzumab no alteró significativamente la farmacocinética de estos agentes (o los metabolitos de capecitabina) o lapatinib.

Interacciones con comida y bebida La biodisponibilidad de lapatinib puede aumentar hasta 4 veces por los alimentos, dependiendo por ejemplo del contenido en grasa de la comida.

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 lapatinib.

REACCIONES ADVERSAS

Se ha evaluado la seguridad de lapatinib en monoterapia o en combinación con otras quimioterapias para varios tipos de cáncer, incluyendo pacientes que recibieron lapatinib en combinación con capecitabina.

Las reacciones adversas más frecuentes (>25%) durante el tratamiento con lapatinib más capecitabina fueron gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos) o dermatológicas (eritrodismestesia palmarplantar [EPP] y erupción). La incidencia de EPP fue similar en los dos brazos de tratamiento, lapatinib más capecitabina y capecitabina sola. La diarrea fue la reacción adversa más frecuente que causó la interrupción del tratamiento, esto tuvo una incidencia similar en ambos grupos de tratamiento (lapatinib más capecitabina: 5%, capecitabina: 3%).



Jose Luis Cambiasso
Director Técnico

Se ha empleado el siguiente criterio para la clasificación de la frecuencia: Muy frecuente ($\geq 1/10$), Frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Muy rara ($< 1/10.000$), no conocida (no se puede estimar con los datos disponibles).

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

Trastornos cardiacos

Frecuentes :Fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida (ver – reducción de dosis –

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Enfermedad pulmonar intersticial / neumonitis

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea, que puede conducir a deshidratación, Náuseas y Vómitos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Erupción (incluyendo dermatitis acneiforme)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes Anorexia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fatiga

Trastornos hepato biliares

Frecuentes Hiperbilirrubinemia, hepatotoxicidad

Se han notificado las siguientes reacciones adversas asociadas con lapatinib en combinación con capecitabina, con más del 5% de diferencia en la frecuencia en comparación con capecitabina sola.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Dispepsia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Piel seca

Además, se han notificado las siguientes reacciones adversas asociadas con lapatinib más capecitabina, pero fueron observadas a una frecuencia similar en el brazo de capecitabina sola.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes Cefalea

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes eritrodisestesia palmar-plantar



Jose Luis Cambiaso
Director Técnico

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Dolor en una extremidad, dolor de espalda

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Inflamación de mucosa

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes : Insomnio

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida 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 90 % de los casos. Las disminuciones de la FEVI se resolvieron o mejoraron en más del 60% de los casos tras la interrupción del tratamiento con lapatinib. Se observaron disminuciones de la FEVI sintomáticas en aproximadamente un 0,1% de los pacientes que recibieron lapatinib en monoterapia. Los síntomas observados incluyeron disnea, insuficiencia cardíaca y palpitaciones. Todos los episodios se resolvieron tras la interrupción del tratamiento con lapatinib. 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% de los pacientes que recibieron capecitabina sola.

Diarrea La diarrea apareció en aproximadamente el 65% de los pacientes que recibieron lapatinib en combinación con capecitabina. 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.

Erupción La erupción ocurrió en aproximadamente el 28% de los pacientes que recibieron tratamiento con lapatinib en combinación con capecitabina. La erupción fue generalmente de bajo grado de gravedad y no requirió interrupción del tratamiento con lapatinib.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha técnica que está en la página web del ANMAT "<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

ACCION FARMACOLOGICA

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 Kiapp de 3nM y 13nM, respectivamente) con una velocidad de eliminación lenta desde estos receptores (semivida mayor que o igual a 300 minutos). Lapatinib inhibe el crecimiento celular tumoral mediado por ErbB in vitro y en varios modelos animales.



José Luis Cambiasso
Director Técnico

La combinación de lapatinib y trastuzumab puede presentar mecanismos de acción complementarios, así como 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.

Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento combinado de Lapatinib con capecitabina

Se evaluó la eficacia y seguridad de Lapatinib 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 Lapatinib se evaluó la FEVI en todas las pacientes (utilizando ecocardiograma [ECG] o escáner MUGA [multi gated acquisition scan]) 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 Lapatinib, 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 Lapatinib una vez al día (de forma continua) más capecitabina (2.000 mg/m²/día en los días 1-14, cada 21 días), o para recibir capecitabina sola (2.500 mg/m²/día en los días 1-14, cada 21 días). La variable 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 se paró en base a los resultados de un análisis intermedio preespecificado que mostró una mejora en TTP para pacientes que recibieron Lapatinib más capecitabina. Se incluyeron 75 pacientes más en el ensayo 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 (EDITAS/ capecitabina)

	Evaluación por el investigador	
	Lapatinib(1,250mg/día)+ capecitabina (2,000mg/m ² /día), días 1-14 de un ciclo de 21 días) (N=198)	Capecitabina (2,000mg/m ² /día), días 1-14 de un ciclo de 21 días) (N=201)
Numero de acontecimientos de TTP	121	126
Mediana de TTP semanas	23,9	18,3
Hazard Ratio	0,72	



Jose Luis Cambiasso
Director Técnico

(IC95%)	(0,56;0,92)
Valor de P	0,01

La evaluación independiente de los datos también demostró que la administración de EDITASen 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.

	Lapatinib(1,250mg/día)+ capecitabina (2,000mg/m ² /día), días 1-14 de un ciclo de 21 días) (N=207)	Capecitabina (2,000mg/m ² /día), días 1-14 de un ciclo de 21 días) (N=201)
Número de pacientes que murieron	148	154
Mediana de supervivencia global, semanas		
Mediana de supervivencia global, semanas	74	65,9
Hazard Ratio	0,9	
(IC95%)	(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 en monoterapia.

Se dispone de datos de eficacia y seguridad de EDITASen 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 EDITAS1.250 mg una vez al día (sin interrupción) más capecitabina (2.000 mg/m²/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/m²/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.

En el brazo de EDITASmás 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.

Propiedades farmacocinéticas



José Luis Cambiasso
Director Técnico

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 AUC). Las concentraciones séricas aparecen con un retraso de tiempo de 0,25 horas (mediana, intervalo de 0 a 1,5 horas). El pico de las concentraciones plasmáticas (C_{max}) 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_{max} de 2,43 (76%) µg/ml y valores de AUC de 36,2 (79%) µg*hr/ml.

La exposición sistémica a lapatinib aumenta cuando se administra con alimentos. Los valores de AUC de lapatinib fueron aproximadamente 3 y 4 veces mayores (C_{max} 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.

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 CI₅₀ fueron iguales a 2,3 µg/ml). No se conoce el significado clínico de estos efectos en la farmacocinética de otros medicamentos o la actividad farmacológica de otros agentes anticancerígenos.

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 µg/ml) y CYP2C8 (0,3 µg/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 CI₅₀ in vitro fueron mayores o iguales a 6,9 µg/ml).

La semivida 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 semivida 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 excretó en la orina.

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.

La farmacocinética de lapatinib se examinó en individuos 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 individuos control sanos. La exposición sistémica (AUC) 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



Jose Luis Cambiaso
Director Técnico

administración de lapatinib en pacientes con insuficiencia hepática debe realizarse con precaución.

SOBREDOSIFICACION

No hay antídoto específico para la inhibición de la fosforilación de tirosina de EGFR (ErbB1) y/o ErbB2 (HER2). La dosis oral máxima de lapatinib que se ha administrado en ensayos clínicos es de 1.800 mg una vez al día. Se ha recibido una notificación de una paciente que tomó una sobredosis de 3.000 mg de lapatinib durante 10 días y sufrió diarrea de grado 3 y vómitos en el día 10. Los síntomas se resolvieron tras la hidratación por vía intravenosa y la interrupción del tratamiento con lapatinib y letrozol. 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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011)4692-6666 / 2247.Hospital A. Posadas: Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES:

Cada envase de EDITAS contiene 70 comprimidos en blisters de 10 comprimidos. Los envases múltiples tienen 140 comprimidos, que contienen 2 cajas de 70 comprimidos cada una, dentro de una caja más grande. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30°C**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº: 59.518
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA
www.eczane.com.ar
Laprida 43 – Avellaneda
Provincia de Buenos Aires
Tel: (011) 5263-9727
Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso
Elaborado en: Laprida 43 - Avellaneda



José Luis Cambiaso
Director Técnico.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-121237193- ECZANE -prospectos- Certificado N59.518

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.31 15:34:52 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.31 15:34:53 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO PARA EL PACIENTE

EDITAS

Lapatinib 250mg Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es *EDITAS*, y para qué se utiliza
2. Antes de tomar *EDITAS*
3. Cómo tomar *EDITAS*
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de *EDITAS*
6. Información adicional

1. QUÉ ES *EDITAS* Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Editas se utiliza para tratar algunos tipos de cáncer. Puede retrasar o parar el crecimiento de las células cancerosas. Mientras esté tomando Editas tendrá que tomar otro medicamento que contiene el principio activo capecitabina para tratar el cáncer. La información de capecitabina está descrita en el prospecto de información para el usuario de capecitabina. Pida a su médico que le de información sobre capecitabina.

2. ANTES DE TOMAR *EDITAS*

No tome Editas

- si es alérgico (hipersensible) a lapatinib o a cualquiera de los demás componentes de Editas.

Tenga especial cuidado con Editas

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

Antes de tomar Editas, informe a su médico si tiene cualquier problema de corazón.

Antes de tomar el tratamiento con Editas, su médico también necesita saber:



José Luis Carrilosa
Director Técnico

- Si tiene cualquier problema de hígado
- Si tiene cualquier problema de riñón.

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

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

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos. Esto incluye cualquier medicamento que haya comprado sin receta. Es especialmente importante que informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente los siguientes medicamentos. Algunos medicamentos pueden afectar el modo en que funciona Editas o Editas puede afectar al modo en que funcionan otros medicamentos. Estos medicamentos incluyen medicamentos de los siguientes grupos:

- eritromicina, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, rifabutina, rifampicina, telitromicina –medicamentos utilizados para tratar infecciones
- ciclosporina – un medicamento utilizado para suprimir el sistema inmune, por ejemplo tras trasplantes de órganos
- ritonavir, saquinavir – medicamentos utilizados para tratar el VIH
- fenitoína, carbamazepina– medicamentos utilizados para tratar convulsiones
- cisaprida – un medicamento utilizado para tratar ciertos problemas del sistema digestivo
- pimozida – un medicamento utilizado para tratar ciertas enfermedades psicológicas
- quinidina, digoxina – medicamentos utilizados para tratar ciertos problemas de corazón
- repaglinida – un medicamento utilizado para tratar la diabetes
- verapamil – un medicamento utilizado para tratar la tensión arterial elevada o la angina de pecho.
- nefazodona – un medicamento utilizado para tratar la depresión
- hierba de San Juan – un extracto de plantas utilizado para tratar la depresión
- topotecan, paclitaxel – medicamentos utilizados para tratar ciertos tipos de cáncer
- rosuvastatina – un medicamento para tratar el colesterol elevado
- medicamentos que disminuyen la acidez del estómago (utilizados para tratar úlceras de estómago o indigestión)

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

Su médico revisará los medicamentos que está utilizando para asegurarse que no está tomando alguno que no pueda tomarse con Editas. Su médico le aconsejará si existen alternativas.

Toma de Editas con los alimentos y bebidas

Editas se ve afectado por la ingesta de alimentos. Debe tomar Editas al menos una hora antes o al menos una hora después de la comida. Es importante que tome los comprimidos todos los días a la misma hora en relación con las comidas. Por ejemplo, tome siempre sus comprimidos una hora antes del desayuno. No debe beber zumo de pomelo mientras esté tomando Editas.

Embarazo y lactancia



Jose Luis Cambiasso
Director Técnico

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

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

Se desconoce si Editas pasa a la leche materna. No de el pecho mientras está tomando Editas.

- Informe a su médico si está dando el pecho o tiene pensado hacerlo.
- Pida consejo a su médico o farmacéutico antes de tomar Editas, si tiene cualquier duda.

Conducción y uso de máquinas
No se han realizado estudios sobre los efectos de Editas en la capacidad de conducir o utilizar 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 Editas, su capacidad para conducir o manejar maquinaria pueden verse afectadas. Puede encontrar la descripción de estos efectos en la sección "Posibles efectos adversos".

Lea toda la información de este prospecto. Hable con su médico, enfermero o farmacéutico si tiene dudas de algo.

3. CÓMO TOMAR EDITAS

Siga exactamente las instrucciones de administración de Editas indicadas por su médico.

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

- **La dosis normal** es cinco comprimidos de Editas al día. Los cinco comprimidos de Editas le proporcionarán una dosis total de 1.250 mg al día.
- **Trague los cinco comprimidos enteros con agua**, uno tras otro, a la misma hora cada día.
- Debe tomar Editas al menos una hora antes o al menos una hora después de la comida. Es importante que tome los comprimidos todos los días a la misma hora en relación con las comidas. Por ejemplo, tome siempre sus comprimidos una hora antes del desayuno.
- Dependiendo de su respuesta al tratamiento, su médico puede recomendarle disminuir la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento.
- Su médico le realizará análisis de sangre para comprobar su función hepática antes y durante el tratamiento con Editas.
- Mientras esté tomando Editas, usted tomará otro medicamento que contiene el principio activo capecitabina. Su médico le aconsejará sobre la dosis de capecitabina, cuándo tomarlo y con qué frecuencia.

Si toma más Editas del que debiera

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

Si olvidó tomar Editas

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



Jose Luis Cambiasso
Director Técnico

4. Posibles efectos adversos

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

Efectos adversos muy frecuentes E

(En más de 1 de cada 10 personas tratadas con Editas en combinación con capecitabina).

- Diarrea (que puede hacer que se deshidrate)
 - Informe a su medico si tiene diarrea.

Otros efectos adversos muy frecuentes incluyen:

- Pérdida de apetito
- Náuseas
- Vómitos
- Erupción
- Cansancio
- Indigestión
- Estreñimiento
- Inflamación de la boca/úlceras en boca
- Dolor de estómago - Problemas para dormir - Dolor de espalda - Dolor en manos y pies - Piel seca - Una reacción de la piel de las palmas de las manos o las plantas de los pies (incluyendo hormigueo, entumecimiento, dolor, hinchazón o enrojecimiento) - Informe a su medico si cualquiera de estos efectos llega a ser grave o molesto.

Efectos adversos frecuentes

(Hasta 1 de cada 10 personas tratadas con Editas en combinación con capecitabina).

- Un efecto sobre el funcionamiento de su corazón

En muchos casos el efecto en su función cardíaca no tendrá ningún síntoma. Si experimenta síntomas asociados con este efecto adverso, es posible que incluya un latido del corazón irregular y respiración entrecortada.

- 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.

- Informe a su medico si tiene cualquiera de estos síntomas.

Otros efectos adversos frecuentes

- Dolor de cabeza
- Informe a su medico si cualquiera de estos efectos llega a ser grave o molesto.

Efectos adversos poco frecuentes

(Hasta 1 de cada 100 personas tratadas con Editas en combinación con capecitabina).

- Inflamación de pulmones inducida por medicamentos, que puede causar respiración entrecortada o tos.
- Informe inmediatamente a su medico si tiene cualquiera de estos síntomas.

Otros efectos adversos poco frecuentes incluyen:

- Resultados de los análisis sanguíneos que muestran cambios en la función hepática



Jose Luis Cambiasso
Director Técnico

(generalmente leve y temporal)

Si tiene otros efectos adversos

- Si nota efectos adversos no mencionados en este prospecto:
- Informe a su medico o farmacéutico.

Comunicación de efectos adversos

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha técnica que está en la página web del ANMAT "<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

5. CONSERVACIÓN DE EDITAS

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en el cartón. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de EDITAS

El principio activo de EDITAS es LAPATINIB.

EDITAS 250 mg: cada Comprimido recubierto contiene Lapatinib 250 mg (como Lapatinib ditosilato monohidrato)

Los demás componentes son:

Celulosa microcristalina, povidona, estearato de magnesio, almidon glicolato sódico, hipromelosa 2208, dióxido de titanio, polietilenglicol 400 y polisorbato 80

Aspecto del producto y contenido del envase

Cada envase de EDITAS contiene 70 comprimidos en blisters de 10 comprimidos. Los envases múltiples tienen 140 comprimidos, que contienen 2 cajas de 70 comprimidos cada una, dentro de una caja más grande. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011)4692-6666 / 2247.Hospital A. Posadas: Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.



Jose Luis Cambiasso
Director Técnico.

“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”

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30°C**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 59.518

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

www.eczane.com.ar

Laprida 43 – Avellaneda

Provincia de Buenos Aires

Tel: (011) 5263-9727

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso

Elaborado en: Laprida 43 - Avellaneda



José Luis Cambiaso
Director Técnico



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-121237193- ECZANE - inf pacientes - Certificado N59.518

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.31 15:35:20 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.31 15:35:21 -03:00