



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Disposición**

**Número:** DI-2018-733-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 26 de Enero de 2018

**Referencia:** 1-0047-2000-000205-15-0

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000205-15-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO SAIC solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizarán la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO SAIC la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial LAPANOVA y nombre/s genérico/s LAPATINIB DITOSILATO MONOHIDRATO, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO SAIC.

ARTÍCULO 2°.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION07.PDF / 0 - 17/01/2018 12:27:34, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION11.PDF / 0 - 24/01/2018 10:48:10, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION05.PDF / 0 - 17/01/2018 12:27:34, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION08.PDF / 0 - 17/01/2018 12:27:34.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

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

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000205-15-0

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2018.01.26 09:51:54 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.01.26 09:51:59 -0300'

## Información para el paciente

### **LAPANOVA LAPATINIB DITOSILATO MONOHIDRATO 405,00 mg Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Lea este prospecto detenidamente antes de administrar LAPANOVA.

Conserve este prospecto. Es posible que deba volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, pregunte a su médico.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para usted.

No lo recomiende a otras personas ni lo 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.

#### **Fórmula**

Cada comprimido de LAPANOVA 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 40,5 mg; Estearato de magnesio 9,0 mg; Opadry 30 mg.

#### **INDICACIONES Y USO**

##### **Indicaciones**

##### **¿Qué es y para qué se usa?**

LAPANOVA, se encuentra dentro de un grupo de medicamentos llamados "Inhibidores de Proteínas Kinasas" y se usa para el tratamiento de determinados tipos de cáncer de mama, Puede detener o frenar el crecimiento de célula cancerosas e incluso eliminarlas

- Se utiliza para el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico (cáncer que se ha expandido más allá del tumor original) y que produce en la superficie de las células tumorales, un receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano denominado HER2.
- También se utiliza para el tratamiento cáncer de mama metastásico, hormono sensible (cáncer de mama metastásico cuyo crecimiento es favorecido por estrógenos y progesterona)

Se toma en combinación con otros fármacos como Capecitabina y Trastuzumab o con Letrozol.

anmat

MARINA DE UTILIZAR: Marisa

CUIL: 27165601500

Siga estrictamente las indicaciones de su médico. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico.

##### **¿Cómo debe tomarse Lapanova?**

- LAPANOVA debe ser administrado por lo menos una hora antes o una hora después de una comida.

- Los comprimidos deben tomarse enteros, sin masticar, todos juntos uno tras otro, a la misma hora cada día, con agua; no dividir la dosis diaria,
- NO ingerir jugo de pomelo durante el tratamiento, ya que puede aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos.
- Si padece cáncer de mama metastásico con expresión de HER2, podría recibir algún otro medicamento como Capecitabina o Trastuzumab.  
El médico indicará cómo tomarlo cuándo y en qué dosis.
- Si padece cáncer de mama metastásico, receptor hormonal positivo, podría recibir algún otro medicamento como Letrozol.  
El médico indicará cómo tomarlo cuándo y en qué dosis.

Según la respuesta de su organismo al tratamiento, el médico podría indicar disminuir la dosis o suspender el tratamiento.

¿Cuántos comprimidos deben tomarse de Lapanova?

- Los comprimidos contienen de 250 mg de Lapatinib.
- El médico decidirá la dosis, que considere para su problema médico actual.
- La dosis más común de LAPANOVA es 4, 5 ó 6 comprimidos una vez por día, según el tipo de cáncer de mama y las recomendaciones de su médico.
- Modificar la dosis según criterio médico

Si se olvidó tomar Lapanova

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

Si tomó más Lapanova que lo indicado por el médico

Estará más expuesto a efectos adversos. Pregunte a su médico qué hacer y de ser posible lleve el envase con usted.

### **CONTRAINDICACIONES**

No tome Lapanova si es alérgico (hipersensible o por ejemplo, si presentó anafilaxis) a este producto o cualquiera de sus componentes.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**Embarazo y Lactancia:**

Las mujeres deben utilizar un método anticonceptivo fiable y eficaz para no quedar embarazadas al tomar Lapatinib.

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

No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Lapanova. Consultar a su médico.

**Conducción y uso de equipos y máquinas:**

No conduzca vehículos o máquinas. Lapanova puede provocar somnolencia mareos.

Antes de iniciar el tratamiento su médico necesita saber si padece alguno de los siguientes trastornos: Cardíaco. Pulmonar y/o Hepático

Consulte a su médico si piensa que padece alguno de estos trastornos.

Puede necesitar análisis y exámenes adicionales para verificar el correcto funcionamiento de su corazón, su hígado y sus pulmones. Según se observe en los resultados, el médico podría ajustar la dosis o suspender el tratamiento.

Informar de Inmediato al médico tratante, una vez iniciado el tratamiento si aparecen los siguientes síntomas y deje de tomar Lapanova:

Reacciones alérgicas graves:

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

Los síntomas incluyen:

- Erupción cutánea (con ampollas y comezón)
- Dificultad para respirar o jadeo inusual
- Inflamación de párpados, labios o lengua
- Dolor muscular o articular
- Sincope o desmayo

Informe a su médico inmediatamente si percibe alguno de estos síntomas y deje de tomar LAPANOVA.

Efectos adversos muy frecuentes (más de 1 de cada 10 personas)

- Diarrea. (mortal si es severa)  
Póngase en contacto con su médico de inmediato al primer síntoma de diarrea (heces sueltas). Los casos graves de diarrea pueden requerir el inicio de un tratamiento de inmediato. Si empeora comuníquelo a su médico sin demora.
- Bajas concentraciones de eritrocitos y leucocitos, que se evidencian en un análisis de sangre
- Dolor y molestias en las palmas de la mano y en la planta de los pies, como hormigueo, entumecimiento, enrojecimiento o inflamación.
- Dolor muscular.
- Entumecimiento, hormigueo o debilidad en brazos y piernas.
- Pérdida del apetito.
- Indigestión o dolor estomacal.
- Náuseas y vómito.
- Estreñimiento.
- Cansancio.
- Cabello más flojo de lo habitual o pérdida no habitual del cabello.
- Hemorragia nasal.
- Dolor en la boca o úlceras bucales.
- Insomnio.
- Dolor de espalda.
- Erupción cutánea.
- Piel seca.

Efectos adversos frecuentes (1 de cada 10 personas)

- Trastornos cardíacos: Dolor de pecho, Falta de aire, dificultad para respirar, pulso irregular.
- Dolor de cabeza
- Trastorno en las uñas (infección e inflamación de las cutículas)

Efectos adversos infrecuentes (1 de cada 100 personas)

- Trastornos hepáticos: Ojos y piel amarillentos, acompañados de picazón, cambios en el color de la orina, orina oscura, dolor o molestia en la parte superior derecha del estómago.

- Inflamación Pulmonar: Tos y dificultad para respirar

Efectos adversos raros (1 de cada 1000 personas)

- Coloración rosada intensa en la piel, ampollas o descamación. Estas reacciones cutáneas graves fueron observadas en algunos pacientes y pueden ser mortales. El médico podría indicar suspender el tratamiento.

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (mayor al 25%) durante el tratamiento con cuando se administró lapatinib en combinación con capecitabina fueron diarrea, molestias en las palmas de la mano y en la planta de los pies, náuseas, vómitos, erupción y fatiga.

Las reacciones adversas más frecuentes (mayor al 25%) durante el tratamiento con cuando se administró lapatinib en combinación con letrozol fueron diarrea, náuseas, erupción y fatiga.

NO ingerir jugo de pomelo durante el tratamiento, ya que puede aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos.

### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se debe tener precaución y se debe considerar una reducción de la dosis de otros fármacos cuando se administra con LAPATINIB.

Comuníquese a su médico todos los medicamentos que habitualmente ingiere, incluyendo los indicados por médicos tratantes de otras enfermedades y cualquier otro medicamento de uso poco frecuente como plantas medicinales o medicamentos adquiridos sin receta.

Algunos medicamentos pueden alterar el modo de Acción de Lapanova como, por ejemplo:

- Para el tratamiento de infecciones: Eritromicina, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, rifabutina, rifampicina, telitromicina
- Para el tratamiento del HIV: ritonavir, saquinavir
- Para el tratamiento de afecciones digestivas: cisaprida
- Para el tratamiento de úlceras gástricas o de la indigestión: fármacos que reducen la acidez gástrica
- Para el tratamiento de afecciones cardíacas: quinidina, digoxina.
- Para el tratamiento de la hipertensión o de la angina de pecho: verapamilo
- Para el tratamiento de la hipercolesterolemia: rosuvastatina
- Para el tratamiento de la diabetes: repaglinida
- Para el tratamiento de convulsiones epilépticas: fenitoína, carbamazepina
- Para el tratamiento de trastornos mentales: pimozida
- Para el tratamiento de depresión: nefazodona
- Extracto de la planta que se usa para tratar la depresión: hierba de San Juan o hipérico
- Para inhibir el sistema inmunitario, por ejemplo después de un trasplante de órgano: ciclosporina
- Para el tratamiento de cáncer: topotecán, paclitaxel, irinotecán, docetaxel.

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

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (01) 9652-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS: (01) 654-6648/658-7777

**PRESENTACIONES**

**LAPANOVA / Envases blíster x 10 comprimidos recubiertos**

Envases con 70 y 150 comprimidos recubiertos.

**CONSERVACIÓN**

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C

**“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”**

**“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica...”**

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**ANTE LA MENOR DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

**Elaborado por:** Laboratorio Eczane S.A.

Instituto Biológico Argentino S.A.I.C.,

Dirección Técnica: Anabela Martínez, Farmacéutica

José Evaristo Uriburu 153 - Buenos Aires Tel: 4953-7215/4237-0027

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° .....

Fecha de última revisión: ...../...../.....



Instituto Biológico Argentino S.A.I.C.  
Directorio



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



**Proyecto de prospecto para prescribir**

**LAPANOVA**

**LAPATINIB DITOSILATO MONOHIDRATO 405,00 mg**

**Comprimidos recubiertos**

*Industria Argentina*

*Venta Bajo Receta Archivada*

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Lapatinib Ditosilato monohidrato (Equivalente Lapatinib 250 mg)	405,00 mg
Celulosa Microcristalina PH101	387,00 mg
Povidona K30	58,50 mg
Almidón Glicolato Sódico	40,50 mg
Estearato de Magnesio	9,00 mg
OPADRY HP II 85F28751	30,0 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

**Código ATC: L01XE07.**

Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, inhibidores de la protein kinasa.

**INDICACIONES Y USO**

**Indicaciones**

LAPANOVA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama, cuyos tumores sobre-expresan HER2 (ErbB2) en combinación con:

- Capecitabina para el tratamiento de pacientes enfermedad avanzada o metastásica que ha progresado tras haber recibido tratamiento, que debe haber incluido antraciclinas y taxanos, y tratamiento con trastuzumab en enfermedad metastásica. (ver Farmacología Clínica)
  - 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)
  - Letrozol u otros inhibidores de la aromatasa para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas que padecen enfermedad metastásica, con receptores hormonales positivos, para las cuales la terapia no es adecuada. Las pacientes incluidas en el estudio de registro no fueron tratadas previamente con trastuzumab o un inhibidor de la aromatasa.
- MARTINEZ Anabela Marisa  
CUIL 27185601500
- El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

### Mecanismo de acción/ acción farmacológica

*Lapatinib* es un inhibidor de Proteína-Kinasas de la familia de la 4-anilinoquinazolina quina, con un mecanismo único de acción, ya que es un potente inhibidor selectivo y reversible de los dominios intracelulares de tirosina Kinasa, tanto del receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR (ErbB1) como del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 HER2+/neu (ErbB2+) (valores  $K_i^{app}$  estimados de 3nM y 13nM, respectivamente), con una velocidad lenta de disociación de estos receptores (vida media de disociación mayor o igual a 300 minutos). Se descubrió que esta velocidad de disociación es menor que la de los otros inhibidores de 4-anilinoquinazolina quinasa estudiados. *Lapatinib* inhibe el crecimiento celular tumoral dirigido por ErbB, tanto *in vitro* como en diversos modelos animales.

Además de su actividad como agente único, se demostró un efecto aditivo en un estudio realizado *in vitro*, en el cual se utilizó la combinación de *Lapatinib* y 5-FU (el metabolito activo de la capecitabina) en las cuatro líneas celulares tumorales analizadas. Se desconoce el significado clínico de esta información obtenida *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 de 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 la ausencia de resistencia cruzada entre estos dos fármacos dirigidos contra el oncogen HER2/neu (ErbB2).

Las células de cáncer de mama hormonosensible (con receptores de estrógeno [ER+] 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 adquiera 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 sobrevida sin progresión del cáncer (SSP).

### Farmacocinética

#### Absorción

Se desconoce la biodisponibilidad absoluta tras la administración oral de *lapatinib*, pero ésta es incompleta y variable (aproximadamente un 70 % de coeficiente de variación en el AUC). Las concentraciones séricas aparecen con un retraso de la mediana del tiempo de 0,25 horas (intervalo de 0 a 1,5 horas). El pico de las concentraciones plasmáticas ( $C_{max}$ ) 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 %)  $\mu\text{g/ml}$  y valores de AUC de 36,2 (79 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ .

La exposición sistémica a Lapatinib aumenta cuando se administra con alimentos. Los valores de 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, en comparación con la administración en ayunas. La exposición sistémica a lapatinib también se ve afectada por la hora de administración en relación con la ingesta de alimentos. Cuando Lapatinib se administró 1 hora después de ingerir una comida con bajo o alto contenido en grasas, los valores medios del AUC fueron aproximadamente 2 y 3 veces mayores respectivamente, en comparación con lapatinib administrado 1 hora antes de un desayuno bajo en grasas.

#### Distribución

Lapatinib se une altamente (más de un 99 %) a albúmina y a la glicoproteína ácida alfa-1. Los estudios in vitro indican que Lapatinib es un sustrato para los transportadores (BCRP, ABCG2) y P- glicoproteína (P-gp, 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 in vitro (los valores de  $CI_{50}$  fueron iguales a 2,3  $\mu\text{g/ml}$ ). No se conoce el significado clínico de estos efectos en la farmacocinética de otros medicamentos o la actividad farmacológica de otros agentes anticancerígenos.

#### Metabolismo

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

Lapatinib inhibe CYP3A ( $K_i$  0,6 a 2,3  $\mu\text{g/ml}$ ) y CYP2C8 (0,3  $\mu\text{g/ml}$ ) in vitro a concentraciones clínicamente relevantes. Lapatinib no inhibió significativamente las siguientes enzimas en microsomas hepáticos humanos: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, y CYP2D6 o enzimas UGT (los valores de  $CI_{50}$  in vitro fueron mayores o iguales a 6,9  $\mu\text{g/ml}$ ).

#### Eliminación

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 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.

#### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia renal*

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

### *Insuficiencia hepática*

La farmacocinética de lapatinib se examinó en pacientes con insuficiencia hepática moderada (n = 8) o grave (n = 4) (escala de Child-Pugh de 7-9, o mayor de 9, respectivamente) y en 8 pacientes control sanos. La exposición sistémica (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 administración de lapatinib en pacientes con insuficiencia hepática debe realizarse con precaución.

Lapatinib no fue clastogénico o mutagénico en una batería de ensayos que incluyó ensayo de aberración cromosómica en hamsters chinos, test de Ames, ensayo de aberración cromosómica en linfocitos humanos y un ensayo in vivo de aberración cromosómica de médula ósea en ratas.

### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Solo los médicos con experiencia en administración de medicamentos antineoplásicos deben indicar un tratamiento con lapatinib.

Antes de iniciar el tratamiento con LAPATINIB se deberá evaluar la FEVI en todas las pacientes para garantizar que tengan una FEVI basal que se encuentre dentro de los límites institucionales normales. Durante todo el tratamiento con LAPATINIB se deberá seguir evaluando la FEVI para garantizar que no disminuya a un nivel inaceptable.

#### **Forma de administración**

LAPANOVA debe ser administrado por lo menos una hora antes o una hora después de una comida.

La dosis recomendada de LAPANOVA debe ser de una vez por día (los comprimidos deben ser administrados todos juntos a la vez).

La dosis diaria de LAPANOVA no se debe dividir.

Para minimizar la variabilidad individual de los pacientes, se debe estandarizar la administración de LAPANOVA en relación a la ingesta de alimentos, por ejemplo, tomar siempre LAPANOVA una hora antes de la comida.

Las dosis olvidadas no se deben reemplazar y se debe reanudar el tratamiento con la siguiente dosis diaria programada.

#### **Dosis recomendada**

Cáncer de mama metastásico ErbB2 (HER2) positivo receptor hormonal positivo:

##### **Lapatinib en combinación con Capecitabina:**

La dosis recomendada de LAPANOVA es 1.250 mg (cinco comprimidos) administrados por vía oral una vez al día los Días 1 a 14 de tratamiento, en forma continua, cada 21 días, en combinación con Capecitabina.

La dosis recomendada de Capecitabina es 2.000 mg/m<sup>2</sup>/día (administrados por vía oral en 2 dosis con un intervalo de aproximadamente 12 horas) los Días 1 al 14 de tratamiento, en forma continua, cada 21 días.

La Capecitabina debe administrarse con los alimentos o dentro de los 30 minutos siguientes de la comida. Si se omitiese la dosis diaria, el paciente no deberá duplicar la dosis al día siguiente.

El tratamiento debe continuarse hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad no aceptable.

#### **Lapatinib en combinación con Trastuzumab:**

La dosis recomendada de LAPANOVA es 1.000 mg (cuatro comprimidos) administrados por vía oral una vez al día, en forma continua, en combinación con trastuzumab.

La dosis recomendada de trastuzumab consiste en una dosis de carga intravenosa (IV) de 4 mg/kg de peso, seguida de 2 mg/kg (IV) una vez a la semana.

#### **Lapatinib en combinación con el inhibidor de la aromatasa Letrozol:**

La dosis recomendada de LAPANOVA es 1.500 mg (seis comprimidos) administrados por vía oral una vez al día, en forma continua, 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.

#### **Uso en poblaciones especiales**

##### Ajuste de dosis

##### *Pautas para modificación de dosis*

##### *Eventos cardíacos:*

LAPATINIB debe discontinuarse ante síntomas de disminución de la Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de Grado 3 o mayor según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés) o si la FEVI cae por debajo del límite inferior institucional normal.

Puede reiniciarse el tratamiento con LAPATINIB después de un mínimo de 2 semanas una dosis reducida (de 1.000 mg/día a 750 mg/día, de 1.250 mg/día a 1000 mg/día, de 1.500 mg/día a 1250 mg/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 produce en las 12 primeras semanas de tratamiento, aunque sólo se dispone de escasos datos sobre la exposición prolongada.

##### *Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis:*

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

##### *Diarrea:*

Se debe suspender el tratamiento con LAPATINIB en aquellos pacientes con diarrea de Grado 3 según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés), o de Grado 1 o 2 si presentan complicaciones (calambres abdominales de moderados a graves, náuseas o vómitos de Grado 2 o mayores según el NCI CTCAE, disminución del estado funcional, fiebre, sepsis, neutropenia, sangrado o deshidratación clínicamente evidentes).

LAPATINIB se puede reiniciar a dosis más bajas (reducción de 1.000 mg/día a 750 mg/día, de 1.250 mg/día a 1.000 mg/día o de 1.500 mg/día a 1.250 mg/día) cuando la diarrea vuelve a ser de Grado 1 o menor. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con LAPATINIB en pacientes con diarrea de Grado 4 según el NCI CTCAE.

#### *Reacciones cutáneas graves:*

En caso de exantema progresivo o severo con ampollas o lesiones de la mucosa, deberá suspenderse la administración de Lapatinib.

#### *Otras toxicidades:*

La suspensión o la interrupción del tratamiento con lapatinib pueden ser consideradas cuando los pacientes desarrollan cualquier tipo de toxicidad  $\geq$  al Grado 2 según los criterios del NCI CTCAE y pueden reiniciarse con la dosis estándar de 1.000 mg, 1.250 mg o 1.500 mg / día cuando la toxicidad mejora al Grado 1 o a un valor menor.

Si la toxicidad se repite, entonces el lapatinib debe reanudarse con una dosis más baja (reducción de 1.000 mg/día a 750 mg/día, de 1.250 mg/día a 1.000 mg/día o de 1.500 mg/día a 1.250 mg/día).

#### **CONTRAINDICACIONES**

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad severa conocida (por ejemplo, anafilaxis) a este producto o cualquiera de sus componentes.

#### **ADVERTENCIAS**

**Toxicidad cardíaca:** Se ha informado que LAPATINIB disminuye la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Se deberá proceder con precaución cuando se requiera administrar LAPATINIB a pacientes con condiciones que pudieran alterar la función del ventrículo izquierdo. Antes de iniciar el tratamiento con LAPATINIB se deberá evaluar la FEVI en todas las pacientes para garantizar que tengan una FEVI basal que se encuentre dentro de los límites institucionales normales. Durante todo el tratamiento con LAPATINIB se deberá seguir evaluando la FEVI para garantizar que no disminuya a un nivel inaceptable.

Durante los estudios se notificaron acontecimientos cardíacos en el 1% de las pacientes, alrededor del 0,3% de aquellas tratadas con lapatinib presentaron disminuciones sintomáticas del FEVI. Sin embargo, al administrar la combinación con trastuzumab la incidencia de acontecimientos cardíacos fue mayor con la combinación (7%) que en el grupo que recibió solamente lapatinib (2%). La naturaleza e intensidad de los acontecimientos cardíacos registrados fueron comparables a las observadas previamente con el lapatinib.

En un estudio cruzado y controlado con placebo en pacientes con tumores sólidos avanzados, se ha observado un aumento del intervalo QTc dependiente de la concentración. En consecuencia, se requiere precaución al administrar lapatinib en pacientes que han presentado o podrían presentar una prolongación del intervalo QTc. Esto incluye a pacientes con hipopotasemia, hipomagnesemia o síndrome Qt prolongado congénito, y aquellos tratados con antiarrítmico u otros fármacos que prolongan el intervalo QT. Es necesario corregir antes de administrar lapatinib la hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia.

#### **Hepatotoxicidad**

Se ha observado hepatotoxicidad (ALT o AST  $>3$  veces el límite superior del normal y bilirrubina total  $> 2$  veces el límite superior del normal) en estudios clínicos ( $<1\%$  de los pacientes) y en la experiencia posterior a la comercialización.

La hepatotoxicidad podría ser severa y se han notificado muertes, aunque su relación con LAPATINIB es incierta. La hepatotoxicidad podría presentarse en cuestión de días, o varios meses después del inicio del tratamiento. Se deben vigilar las pruebas de función hepática (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) antes de iniciar el tratamiento, cada 4 a 6 semanas durante el tratamiento, y cuando sea clínicamente indicado. Si se presentan cambios severos en la función hepática, se deberá suspender la terapia con LAPATINIB y no volver a tratar a estos pacientes con este fármaco.

Las pacientes portadoras de los alelos DQA1\*02:01 y DRBA\*07:01 del antígeno leucocitario humano (HLA) presentan un mayor riesgo de hepatotoxicidad durante el tratamiento con lapatinib. En un ensayo clínico aleatorizado a gran escala sobre la monoterapia con el lapatinib (n=114), el riesgo total de daño hepático grave (ALT > 5 veces el límite superior normal, de grado 2 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 DRBA\*07:01 y del 0,5% (1:200) en las no portadoras. Los alelos del HLA que conllevan este riesgo son frecuentes en las poblaciones de raza blanca y de origen asiático, africano e hispano (15 al 25%), y más raros en la población japonesa (1%)

### **Poblaciones especiales**

#### **Pacientes con insuficiencia hepática grave**

Si se va a administrar LAPATINIB a pacientes con insuficiencia hepática severa preexistente, se recomienda reducir la dosis. En pacientes que desarrollen hepatotoxicidad severa mientras se encuentran bajo terapia, se deberá suspender la terapia con LAPATINIB y no volver a tratar a estos pacientes con este fármaco. (Ver "POSOLÓGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION "Y "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES")

#### **Diarrea**

Durante el tratamiento con LAPATINIB se han notificado episodios de diarrea incluyendo diarrea grave que en ocasiones puede resultar fatal. Generalmente la diarrea aparece al principio del tratamiento con LAPATINIB, y casi la mitad de los pacientes la experimentan por primera vez en los 6 primeros días de tratamiento y suele durar entre 4 y 5 días. La diarrea inducida por LAPATINIB es normalmente de baja intensidad; aparecen en menos del 10 % de los pacientes y menos del 1 % de los pacientes presentan diarrea grave, grado 3 y 4, respectivamente según el NCI CTCAE. La identificación e intervención temprana son fundamentales para el manejo óptimo de la diarrea. Los pacientes deben ser instruidos para reportar inmediatamente cualquier cambio de hábito defecatorio.

Se recomienda tratamiento inmediato de la diarrea con agentes antidiarreicos (como la loperamida) después de la primera evacuación líquida. Los casos graves de diarrea pueden requerir la administración de electrolitos y líquidos por vía oral o intravenosa, el uso de antibióticos como las fluoroquinolonas (sobre todo si la diarrea persiste por más de 24 horas, si va acompañada de fiebre o neutropenia de Grado 3 ó 4) y, en casos extremos, la interrupción o suspensión temporal o definitiva del tratamiento con lapatinib. (Ver "POSOLÓGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION")

#### **Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis**

Lapatinib se ha asociado con reportes de enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis, en monoterapia o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Deberá monitorearse a los pacientes para detectar síntomas indicativos de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis.

LAPATINIB debe interrumpirse en pacientes que experimenten síntomas pulmonares de Grado 3 o superior, según los criterios NCI CTCAE.

#### **Prolongación del intervalo QT**

En un estudio no controlado, abierto, de escalada de dosis de lapatinib en pacientes con cáncer avanzado, se observó prolongación del intervalo QT. El lapatinib debe administrarse con precaución a los pacientes que tengan o puedan desarrollar una prolongación del intervalo QTc. Estas condiciones incluyen pacientes con hipopotasemia o hipomagnesemia, con síndrome de QT largo congénito, pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que induzcan prolongación de QT, y el tratamiento con antraciclinas en dosis altas acumulativas. La hipopotasemia o hipomagnesemia deben corregirse antes de la administración de lapatinib.

#### **Reacciones cutáneas graves**

Se han notificado reacciones cutáneas graves asociadas al tratamiento con LAPATINIB. Se debe interrumpir el tratamiento con LAPATINIB si se sospecha de eritema multiforme o reacciones potencialmente mortales como el síndrome de Stevens-Johnson, o necrólisis epidérmica tóxica (ej. erupción cutánea progresiva que se acompaña frecuentemente de ampollas o lesiones en mucosa).

#### **Uso durante el embarazo**

LAPATINIB puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Cuando el lapatinib se administró a ratas durante la organogénesis, el embarazo y la lactancia se observó la muerte de las crías dentro de los primeros 4 días después del nacimiento. No existen estudios adecuados y bien controlados con lapatinib en mujeres embarazadas. Las mujeres deben ser advertidas de no quedar embarazadas al tomar lapatinib. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras está tomando este medicamento, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto.

### **PRECAUCIONES**

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

##### Efectos de Lapatinib sobre las enzimas metabolizadoras de fármacos y sobre los sistemas de transporte de la droga

Lapatinib es metabolizado básicamente por la subfamilia CYP3A, por lo tanto, los inhibidores o inductores de esta subfamilia pueden alterar la farmacocinética de lapatinib.

##### *Administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4:*

Se debe evitar la administración concomitante de LAPATINIB con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol).

Se debe evitar tomar jugo de pomelo durante el tratamiento con LAPATINIB dado que puede aumentar las concentraciones plasmáticas de lapatinib.

Si los pacientes deben ser tratados concomitantemente con un inhibidor potente del CYP3A4, puede ser necesaria una reducción de la dosis a 500 mg/día de lapatinib para ajustar el ABC de lapatinib a los valores observados sin inhibidores.

Sin embargo, no hay datos clínicos con este ajuste de dosis en pacientes que reciben inhibidores potentes del CYP3A4.



Si se interrumpe el fuerte inhibidor, se debe permitir un período de lavado de aproximadamente 1 semana antes de aumentar la dosis de LAPATINIB para alcanzar la recomendada.

#### *Administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4:*

Debe evitarse el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, hierba de San Juan).

Si los pacientes deben ser tratados concomitantemente con un potente inductor de CYP3A4, la dosis de lapatinib debe ajustarse gradualmente a partir de 1.250 mg/día hasta 4.500 mg/día (indicación cáncer de mama metastásico ErbB2 positivo) o de 1.500 mg/día hasta a 5.500 mg/día (con receptores hormonales positivos, indicación cáncer de mama ErbB2 positivo), de acuerdo con la tolerabilidad de los pacientes. Se estima que esta dosis de lapatinib sea suficiente para ajustar el ABC de lapatinib a los valores observados sin inductores. Sin embargo, no hay datos clínicos con este ajuste de dosis en pacientes tratados con inductores potentes del CYP3A4. Si el potente inductor se interrumpe, la dosis de lapatinib debe reducirse progresivamente durante un período de aproximadamente 2 semanas hasta alcanzar la dosis indicada.

#### Agentes reductores del ácido

La solubilidad acuosa de lapatinib es pH dependiente, siendo menor la solubilidad a un pH más alto. Un tratamiento previo con esomeprazol, un inhibidor de la bomba de protones, redujo la exposición a lapatinib en un 27% (entre 6% y 49%). Este efecto disminuyó en función de la edad (de 40 a 60 años aproximadamente). En consecuencia, se requiere precaución al administrar lapatinib a pacientes previamente tratadas con un inhibidor de la bomba de protones.

*In vitro*, Lapatinib inhibe la CYP3A4 con concentraciones similares a las de la práctica clínica. La coadministración de LAPATINIB y midazolam (sustrato de CYP3A4), por vía oral aumentó el ABC de midazolam 45%, mientras que no se registró un aumento de importancia clínica al administrar midazolam por vía intravenosa. Se requiere precaución al administrar lapatinib con fármacos orales, sustratos de CYP3A4 y que tienen estrecho margen terapéutico.

*In vitro*, Lapatinib inhibe la CYP2C8 con concentraciones similares a las de la práctica clínica. La coadministración de LAPATINIB y paclitaxel IV incrementó 23% la exposición al paclitaxel debido al efecto inhibidor de lapatinib en la forma CYP2C8 y la glicoproteína P (P-gp). También se observó que la combinación de ambos fármacos aumenta la incidencia de diarrea y neutropenia.

La coadministración de LAPATINIB y docetaxel IV, no alteró de manera significativa el ABC ni la Cmax de ambos fármacos. Sin embargo, se observó un aumento la incidencia de diarrea y neutropenia inducida por el docetaxel.

La coadministración de LAPATINIB con Irinotecan, dio lugar a un aumento del 40% del ABC de uno de los metabolitos del Irinotecan. Se desconoce el mecanismo de esta interacción y se recomienda precaución al coadministrar el lapatinib con Irinotecan.

El Lapatinib es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp y BCRP (proteína de resistencia al cáncer de mama).

Los inhibidores, inductores de estas proteínas pueden alterar la exposición al Lapatinib o su distribución.

*In vitro* el Lapatinib inhibe la proteína transportadora P-gp con concentraciones similares a las que se alcanzan en la práctica clínica.

La coadministración del Lapatinib con digoxina oral aumento el ABC de la digoxina alrededor de un 98%. Se requiere precaución al coadministrar el lapatinib con sustratos de la P-gp que tienen un estrecho margen terapéutico.

*In vitro* el Lapatinib inhibe las proteínas transportadoras BCRP y OATP1B1. Si bien no se ha evaluado la importancia clínica de este efecto no debe descartarse la posibilidad de que el lapatinib afecte la farmacocinética de sustratos BCRP (topotecan) y del OATP1B1 (Rosuvastatina).

La coadministración de Lapatinib con Capecitabina, Letrozol o Trastuzumab no produce alteraciones significativas de la farmacocinética de estos fármacos, de los metabolitos de la capecitabina ni del lapatinib.

La ingestión de alimentos altera la biodisponibilidad de Lapatinib.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Fertilidad

No se dispone de datos sobre el uso de Lapatinib en mujeres en edad fértil.

#### Embarazo

No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Se desconocen los efectos de lapatinib en la gestación humana. El Lapatinib debe usarse durante el embarazo únicamente si los beneficios esperados justifican los posibles riesgos para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos y que deben evitar el embarazo durante el tratamiento con Lapatinib.

El Lapatinib no mostro ningún poder teratogénico en estudios en ratas y conejas gestantes, pero causo anomalías menores con dosis materno toxicas.

#### Lactancia

No se ha establecido la seguridad del uso de Lapatinib durante la lactancia. Se desconoce si lapatinib se excreta en la leche materna.

Dado que muchos fármacos lo hacen y que el lapatinib podría provocar reacciones adversas en los lactantes se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Lapatinib.

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

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

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

## REACCIONES ADVERSAS

Se ha empleado el siguiente criterio para la clasificación de la frecuencia:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

### Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han notificado al administrar lapatinib solo o coadministrado con capecitabina, trastuzumab o letrozol:

<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Raras	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes	Anorexia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Muy frecuentes	Insomnio <sup>1</sup>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Cefalea <sup>2</sup>
Frecuente	Cefalea <sup>1</sup>
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Frecuentes	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuída En el 1% de los pacientes. Más del 70% de los casos fueron asintomáticos. Las disminuciones se resolvieron o mejoraron en más del 70%, al suspender lapatinib. 0,3% presentaron disminuciones sintomáticas que incluyeron disnea, insuficiencia cardíaca y palpitaciones.
<b>Trastornos Vasculares</b>	
Muy frecuentes	Sofocos <sup>2</sup>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Muy frecuentes	Epistaxis <sup>2</sup> , tos <sup>2</sup> , disnea <sup>2</sup>
Infrecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis.
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Diarrea, que puede conducir a deshidratación, náusea, vómitos, dispepsia. Estomatitis, constipación, dolor abdominal De baja intensidad sin suspensión del tratamiento La diarrea fue en la mayoría de grado 1 ó 2. La Diarrea responde bien a medidas enérgicas.
Frecuentes	Constipación.
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuentes	Hiperbilirrubinemia, hepatotoxicidad Las elevaciones de la bilirrubina podrían deberse a que lapatinib inhibe su captación hepática por parte del OTAP1B1, o su excreción biliar por parte de la P-gp o BCRP

<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes	Exantema (incluye dermatitis acneiforme). (Ver Suspensión del tratamiento y disminución de las dosis - Otros efectos tóxicos), piel seca <sup>1,2</sup> , eritrodisestesia palmoplantar <sup>1</sup> , alopecia <sup>2</sup> , prurito <sup>2</sup> .
Frecuentes	Trastornos en las uñas, incluyendo paroniquia.
Frecuencia no conocida	Reacciones cutáneas severas
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Muy frecuentes	Dolor en las extremidades <sup>1,2</sup> , dolor de espalda <sup>1,2</sup> y artralgia <sup>2</sup> .
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	Fatiga, Inflamación de la mucosa <sup>1</sup> , astenia <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Estos efectos adversos fueron observados cuando lapatinib se coadministró con capecitabina.

<sup>2</sup> Estos efectos adversos fueron observados cuando lapatinib se coadministró con letrozol.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No hay antídoto conocido para la sobredosis de lapatinib. Las dosis máximas orales de lapatinib que se han administrado en los ensayos clínicos son 1.800 mg una vez al día.

Ingestas mayores pueden dar lugar a concentraciones séricas superiores a los observados en los ensayos clínicos y podría resultar en un aumento de la toxicidad., por lo que no deben compensarse las dosis omitidas y se debe continuar el tratamiento con la siguiente dosis programada (“VER POSOLOGIA/DOSIFICACION- MODO DE ADMINISTRACIÓN”)

Los síntomas observados incluyen eventos asociados con los efectos adversos de lapatinib, (“VER REACCIONES ADVERSAS”) como dolor al presionar el cuero cabelludo, taquicardia sinusal (con ECG normal), y/o inflamación de la mucosa.

Debido a que lapatinib no se elimina significativamente por vía renal y está altamente ligado a las proteínas plasmáticas, no se espera que la hemodiálisis sea un método eficaz para mejorar la eliminación de lapatinib.

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

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (01) 9652-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS: (01) 654-6648/658-7777

**PRESENTACIONES**

**LAPANOVA / Envases blíster x 10 comprimidos recubiertos**

Envases con 70 y 150 comprimidos recubiertos.

**CONSERVACIÓN**

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C

**“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica...”**

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

ANTE LA MENOR DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

**Elaborado por:** Laboratorio Eczane S.A.

Instituto Biológico Argentino S.A.I.C.,

Dirección Técnica: Anabela Martínez, Farmacéutica

José Evaristo Uriburu 153 - Buenos Aires Tel: 4953-7215/4237-0027

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° \_\_\_\_\_

Fecha de última revisión: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_



Instituto Biológico Argentino S.A.I.C.  
Directorio



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Proyecto de rótulo envase primario

LAPANOVA  
LAPATINIB DITOSILATO MONOHIDRATO 405,00 mg  
Comprimidos recubiertos

*Venta Bajo Receta Archivada*

Instituto Biológico Argentino S.A.I.C.

Lote N°: \_\_\_\_\_

Fecha de vencimiento: \_\_\_\_\_

**NOTA 1: Cada blister llevará N° de lote y fecha de vencimiento impreso o grabado legible.**



MARTINEZ Anabela Marisa  
CUIL 27165601500



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



Instituto Biológico Argentino S.A.I.C.  
Directorio

**Proyecto de rótulos y etiquetas**

**LAPANOVA**  
**LAPATINIB 250 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

*Industria Argentina*

*Venta Bajo Receta Archivada*

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada Comprimido recubierto contiene:

Ditosilato de Lapatinib Monohidrato (equivalente a 250 mg de Lapatinib)	405,00 mg
Celulosa Microcristalina	387,00 mg
Povidona	58,50 mg
Almidón glicolato de sodio	40,50 mg
Estearato de Magnesio	9,00 mg
Opadry	30,00 mg

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Contenido: 70 comprimidos recubiertos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° .....

Lote N°: \_\_\_\_\_

Fecha de vencimiento: \_\_\_\_\_

Conservar a temperatura inferior a 30° C.

Almacenar en su envase original

Elaborado por: Laboratorio Eczane S.A

Instituto Biológico Argentino S.A.I.C.,

Dirección Técnica: Anabela Martínez, Farmacéutica

José Evaristo Uruburu 153 - Buenos Aires Tel: 4953-7215/4237-0027

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**NOTA: Igual rótulo llevarán los envases conteniendo 150 comprimidos recubiertos.**

  
anmat  
MARTINEZ Anabela Marisa  
CUIL 27165601500

  
CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



Instituto Biológico Argentino S.A.I.C.  
Directorio



Buenos Aires, 26 DE ENERO DE 2018.-

**DISPOSICIÓN N° 733**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 58631**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: INSTITUTO BIOLOGICO ARGENTINO SAIC

Nº de Legajo de la empresa: 6568

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: LAPANOVA

Nombre Genérico (IFA/s): LAPATINIB DITOSILATO MONOHIDRATO

Concentración: 405 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

LAPATINIB DITOSILATO MONOHIDRATO 405 mg COMO LAPATINIB 250 mg
---

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

CELULOSA MICROCRISTALINA 387 mg NÚCLEO 1
POVIDONA 58,5 mg NÚCLEO 1
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 40,5 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 9 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO PARCIALMENTE HIDROLIZADO 12,19 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 7,5 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3000 5,63 mg CUBIERTA 1
TALCO 4,69 mg CUBIERTA 1

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

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

Contenido por envase primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) INACTÍNICO  
CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 70 Y 150  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 70, 150

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE  
CONTROLADA MENOR A 30°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE07

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: LAPANOVA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama, cuyos tumores sobre-expresan HER2 (ErbB2) en combinación con: Capecitabina para el tratamiento de pacientes enfermedad avanzada o metastásica que ha progresado tras haber recibido tratamiento, que debe haber incluido antraciclinas y taxanos, y tratamiento con trastuzumab en enfermedad metastásica. Trastuzumab en pacientes con enfermedad metastásica y receptor hormonal negativo que ha progresado a terapia(s) previa(s) con trastuzumab en combinación con quimioterapia. Letrozol u otros inhibidores de la aromatasa para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas que padecen enfermedad metastásica, con receptores hormonales positivos, para las cuales la terapia no es adecuada. Las pacientes incluidas en el estudio de registro no fueron tratadas previamente con trastuzumab o un inhibidor de la aromatasa. No se dispone de datos sobre la eficacia de LAPATINIB en combinación con un inhibidor de la aromatasa frente a trastuzumab en combinación con un inhibidor de la aromatasa, para el tratamiento de esta población de pacientes.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE S.A	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b)Acondicionamiento primario:

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

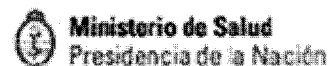
**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000205-15-0



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA