



DISPOSICIÓN N° 6448

BUENOS AIRES, 13 DE JUNIO DE 2017.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000322-16-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. 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).



DISPOSICIÓN N° 6448

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, el/los establecimiento/s que realizará/n 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 y el Plan de Gestión de Riesgo 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:

DISPOSICIÓN N° 6448



ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. 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 LAPATERIB y nombre/s genérico/s LAPATINIB , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 14/10/2016 13:52:39, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF - 14/10/2016 13:52:39, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 14/10/2016 13:52:39, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 14/10/2016 13:52:39, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 14/10/2016 13:52:39 .

ARTÍCULO 3º.- 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 4º.- 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

DISPOSICIÓN N° 6448



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°.- Establécese que la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 08/02/2017 15:40:13 aprobado.

ARTÍCULO 6°.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7°.- 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 8°.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000322-16-7

DISPOSICIÓN N° 6448



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Insinuances
ANMAT



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



LAPATERIB®
LAPATINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

LAPATERIB®
LAPATINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Lea esta guía de LAPATERIB® detenidamente antes de empezar a utilizar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, **CONSULTE A SU MÉDICO**.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

1. ¿Qué es LAPATERIB® y para qué se utiliza?

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

LAPATERIB® se receta para ser utilizado en combinación con otros medicamentos anticancerígenos.

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

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

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

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

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar LAPATERIB®?

No utilice LAPATERIB®:

- Si es alérgico a Lapatinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver ítem 6)



LAPATERIB®
LAPATINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos

Tenga especial cuidado con LAPATERIB®.

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

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

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

- si tiene alguna enfermedad en los pulmones
- si tiene inflamación en los pulmones
- si tiene algún problema de hígado
- si tiene algún problema de riñón
- si tiene diarrea (ver ítem 4)

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

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

Efectos adversos graves de la piel

Se han observado reacciones graves de la piel con el uso de LAPATERIB®. Los síntomas pueden incluir erupción de la piel, ampollas y descamación de la piel.

Informe a su médico tan pronto como sea posible si sufre alguno de estos síntomas.

Uso de LAPATERIB® con otros medicamentos

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

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

- hierba de San Juan – un extracto de hierbas utilizado para el tratamiento de la depresión
- eritromicina, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, rifabutina, rifampicina, telitromicina – medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones
- ciclosporina – un medicamento utilizado para suprimir el sistema inmune como por ejemplo, después de realizar un trasplante de órganos
- ritonavir, saquinavir – medicamentos utilizados para el tratamiento del VIH
- fenitoína, carbamazepina – medicamentos utilizados para el tratamiento de las crisis epilépticas
- cisaprida – un medicamento utilizado para el tratamiento de algunos problemas del aparato digestivo
- pimozida – un medicamento utilizado para el tratamiento de algunos problemas de salud mental
- quinidina, digoxina – medicamentos utilizados para el tratamiento de algunos problemas de corazón



LAPATERIB®
LAPATINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos

- repaglinida – un medicamento utilizado para el tratamiento de la diabetes
- verapamil – un medicamento utilizado para el tratamiento de la presión arterial elevada o los problemas de corazón (angina de pecho)
- nefazodona – un medicamento utilizado para el tratamiento de la depresión
- topotecan, paclitaxel, irinotecan, docetaxel – medicamentos utilizados para el tratamiento de algunos tipos de cáncer
- rosuvastatina – un medicamento para el tratamiento del colesterol elevado.
- medicamentos que disminuyen la acidez del estómago - utilizados para el tratamiento de úlceras en el estómago o la indigestión

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

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

Utilización de **LAPATERIB® con los alimentos y bebidas.**

No beba Jugo de pomelo mientras esté en tratamiento con **LAPATERIB®**. Puede afectar al funcionamiento de este medicamento.

Embarazo y lactancia

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

- Informe a su médico si está embarazada o tiene pensado quedar embarazada
- Utilice un método anticonceptivo eficaz para evitar quedar embarazada mientras esté utilizando **LAPATERIB®**
- Informe a su médico si queda embarazada durante el tratamiento con **LAPATERIB®**
Se desconoce si **LAPATERIB®** pasa a la leche materna. No dé el pecho mientras esté utilizando **LAPATERIB®**
- Informe a su médico si está dando el pecho o tiene pensado hacerlo

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

Conducción y uso de máquinas

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

3. ¿Cómo utilizar **LAPATERIB®?**

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



LAPATERIB®
LAPATINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos

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

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

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

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

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

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

Utilización de los comprimidos

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

Mientras esté utilizando **LAPATERIB®**

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

Si utiliza más **LAPATERIB® del que debe**

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

Si olvidó tomar **LAPATERIB®**

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

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **LAPATERIB®?**

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

Una reacción alérgica grave es un:

Efecto adverso raro puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas y puede aparecer rápidamente.

Los síntomas pueden incluir:

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



LAPATERIB®
LAPATINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos

- colapso o desmayo

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

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

- diarrea (que puede hacer que se deshidrate y dar lugar a complicaciones más graves). Informe inmediatamente a su médico ante el primer signo de diarrea, debido a que es muy importante que la diarrea sea tratada inmediatamente. Además, informe inmediatamente a su médico si la diarrea empeora
- erupción, piel seca, picazón. Informe a su médico si tiene una erupción cutánea

Otros efectos adversos muy frecuentes:

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

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

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

- un efecto sobre el funcionamiento de su corazón
En la mayoría de los casos, el efecto sobre su corazón no tendrá ningún síntoma. Si experimenta síntomas asociados con este efecto adverso, entre estos, es probable que se incluyan latido del corazón irregular y respiración difícil
- problemas de hígado, que pueden causar picazón, ojos o piel amarillenta (ictericia), orina oscura o dolor o malestar en la región superior derecha del estómago
- alteraciones en las uñas, como tendencia a presentar infección e inflamación de las cutículas



LAPATERIB®
LAPATINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos

Informe a su médico si tiene cualquiera de estos síntomas.

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

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

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

Otros efectos adversos poco frecuentes incluyen:

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

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

- reacciones alérgicas graves (ver el principio del ítem 4)

Si tiene otros efectos adversos, informe a su médico, si nota efectos adversos no mencionados en este prospecto.

Reducción del riesgo de diarrea y erupción cutánea.

5. Conservación de LAPATERIB®

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar a temperatura menor a 25°C.

6. Información adicional de LAPATERIB®

Composición de LAPATERIB®

El principio activo es Lapatinib. Cada comprimido recubierto contiene 250 mg de Lapatinib.

Los demás componentes son: celulosa microcristalina, povidona K30, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, polisorbato 80, dióxido de silicio coloidal y opadry II beige (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo).

Presentación de LAPATERIB®

LAPATERIB®/LAPATINIB 250 mg: Envases conteniendo 140 comprimidos recubiertos.

LAPATERIB®/LAPATINIB 250 mg: se encuentra bajo un Plan de Gestión de Riesgo, ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofvg@tuteur.com.ar o 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



LAPATERIB®
LAPATINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°**

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



LAPATERIB®
LAPATINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

LAPATERIB®
LAPATINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **LAPATERIB®** 250 mg contiene: Lapatinib 250 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, povidona K30, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, polisorbato 80, dióxido de silicio coloidal y opadry II beige (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteinquinasa.
Código ATC: L01XE07

INDICACIONES

LAPATERIB® 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 (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).
- 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 (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).
- en combinación con un inhibidor de aromatasa en mujeres posmenopáusicas que padecen enfermedad metastásica con receptores hormonales positivos, para las cuales la quimioterapia no es adecuada. Las pacientes incluidas en el estudio de registro no fueron tratadas previamente con trastuzumab o un inhibidor de aromatasa (ver **ADVERTENCIAS** y **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**). No se dispone de datos sobre la eficacia de esta combinación frente a trastuzumab en combinación con un inhibidor de aromatasa, para esta población de pacientes.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Lapatinib, una 4-anilinoquinazolina, es un inhibidor de los dominios intracelulares tirosinquinasa de los receptores EGFR (ErbB1) y HER2 (ErbB2) (valores estimados de Ki_{app} 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.

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.

Efectos farmacodinámicos

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 (Fracción de eyección del ventrículo izquierdo) 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 basó en 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 (Lapatinib/capecitabina)

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

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

En la **Tabla 2** se muestran los resultados de un análisis de los datos de supervivencia.

Tabla 2: Datos de supervivencia global del estudio (Lapatinib/capecitabina)

	Lapatinib (1.250 mg/día) + capecitabina (2.000 mg/ m ² /día, días 1-14 de un ciclo de 21 días)	Capecitabina (2.500 mg/ m ² /día, días 1-14 de un ciclo de 21 días)
	N= 207	N=201
Número de pacientes que murieron	148	154
Mediana de supervivencia global, semanas	74,0	65,9



LAPATERIB®
LAPATINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos

Número (%) con eventos ¹	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Mediana (IC 95%)	6,6 (5,7 ; 8,3)	6,1 (5,7 ; 8,0)	22,7 (20,1 ; -)	27,3 (22,5 ; 33,6)
HR (IC 95%)	1,13 (0,85 ; 1,50)		1,18 (0,76 ; 1,83)	
N	104	110	104	110
Número (%) con eventos ¹	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Mediana (IC 95%)	6,3 (5,6 ; 8,1)	10,9 (8,3 ; 15,0)	NE ² (14,6 ; -)	NE ² (21,6 ; -)
HR (IC 95%)	1,70 (1,15 ; 2,50)		1,67 (0,94 ; 2,96)	
<i>IC = intervalo de confianza</i>				
<i>a. La SLP fue definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera fecha de progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa, o hasta la fecha del cierre.</i>				
<i>b. Pico estimado para el hazard ratio del tratamiento, <1 indica menor riesgo para Lapatinib más capecitabina comparado con Trastuzumab más capecitabina.</i>				
<i>1. Evento de SLP es progresión de la enfermedad o muerte y evento de SG es muerte por cualquier causa.</i>				
<i>2. NE = no se alcanzó la mediana</i>				
<i>* Análisis post hoc</i>				

Tratamiento combinado con Lapatinib y trastuzumab

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

La variable primaria del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) y las variables secundarias, la tasa de respuesta y la supervivencia global (SG). La mediana de la edad fue de 51 años y el 13 % de las pacientes eran mayores de 65 años. El noventa y cuatro por ciento (94 %) eran caucásicas. La mayoría de las pacientes en ambos brazos de tratamiento presentaron enfermedad visceral (215 del total de las pacientes [73 %]). Además, 150 de las pacientes [50 %] presentaban receptor hormonal negativo. En la Tabla 4 se presenta un resumen de las variables de eficacia y los datos de supervivencia global. En la Tabla 5 se presentan los resultados de un análisis de subgrupos basados en el factor de estratificación predefinido (estado del receptor hormonal).

Tabla 4: Datos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global (Lapatinib / trastuzumab)

	Lapatinib más trastuzumab (N=148)	Lapatinib monoterapia (N=148)
Mediana SLP ¹ , semanas (IC 95%)	12,0 (8,1 ; 16,0)	8,1 (7,6 ; 9,0)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,73 (0,57 ; 0,93)	
Valor de p	0,008	
Tasa de respuesta % (IC 95%)	10,3 (5,9 ; 16,4)	6,9 (3,4 ; 12,3)



LAPATERIB®
LAPATINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos

Muertes	105	113
Mediana Supervivencia global¹, meses (IC 95%)	14,0 (11,9 ; 17,2)	9,5 (7,6 ; 12,0)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,74 (0,57 ; 0,97)	
Valor de p	0,026	

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

1. Kaplan-Meier estimaciones

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

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

Tratamiento combinado con Lapatinib y letrozol

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

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

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

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 2,5 mg de letrozol una vez al día más Lapatinib 1.500 mg una vez al día, o letrozol con placebo. La aleatorización fue estratificada según la localización de la enfermedad y por el tiempo desde la interrupción del tratamiento antiestrogénico adyuvante anterior.

El estado del receptor HER2 fue determinado retrospectivamente por un laboratorio central de análisis. De todos los pacientes aleatorizados al tratamiento, 219 pacientes tenían tumores que sobreexpresaban el receptor HER2, y esta fue la población primaria preespecífica para el análisis de la eficacia. Hubo 952 pacientes con tumores HER2 negativos, y un total de 115 pacientes en los que el estado de sus tumores HER2 no se confirmaron (bien porque no hubo muestras del tumor, o porque no se obtuvo el resultado del test analítico, u otras razones).

El análisis del investigador de la supervivencia libre de progresión (SLP) fue significativamente mayor en las pacientes con CMM con sobreexpresión HER2 que recibieron letrozol más Lapatinib en comparación con las que recibieron letrozol más placebo. En la población con HER2 negativo, no hubo beneficio en la SLP cuando se administró letrozol más Lapatinib en comparación con letrozol más placebo (ver Tabla 6).

Tabla 6: Datos de supervivencia libre de progresión (SLP) del estudio (Lapatinib / letrozol)

	N=111	N=108	N=478	N=474
	Lapatinib 1500 mg/día + letrozol 2.5 mg /día	Letrozol 2.5 mg /día + placebo	Lapatinib 1500 mg/día + letrozol 2.5 mg /día	Letrozol 2.5 mg /día + placebo
Mediana de SLP en semanas (IC 95%)	35,4 (24,1 ; 39,4)	13,0 (12,0 ; 23,7)	59,7 (48,6 ; 69,7)	58,3 (47,9 ; 62,0)
Hazard Ratio	0,71 (0,53 ; 0,96)		0,90 (0,77 ; 1,05)	
Valor p	0,019		0,188	



LAPATERIB®
LAPATINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos

Tasa de respuesta objetiva (ORR)	27,9 %	14,8 %	32,6 %	31,6 %
Odds Ratio	0,4 (0,2 ; 0,9)		0,9 (0,7 ; 1,3)	
Valor p	0,021		0,26	
Tasa de beneficio clínico (CBR)	47,7 %	28,7 %	58,2 %	31,6 %
Odds Ratio	0,4 (0,2 ; 0,8)		1,0 (0,7 ; 1,2)	
Valor p	0,003		0,199	

IC= intervalo de confianza

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

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

Cuando se hizo el análisis final de SLP (con una mediana del periodo de seguimiento de 2,64 años), los datos de supervivencia global no estaban suficientemente desarrollados y no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento de población HER2-positiva. Este hecho no ha cambiado durante el período adicional de seguimiento ($> 7,5$ años de mediana del período de seguimiento; Tabla 7).

Tabla 7: Resultados de Supervivencia Global (SG) del estudio (solamente en población con receptor HER2-positivo)

	Lapatinib 1500 mg/día + Letrozol 2,5 mg/día N=111	Letrozol 2,5 mg/día + placebo N=108
Mediana período seguimiento (años)	2,64	2,64
Muertes (%)	50 (45)	54 (50)
Hazard Ratio ^a (IC 95%) Valor de p ^b	0,77 (0,52 ; 1,14) 0,185	
Mediana período seguimiento (años)	7,78	7,75
Muertes (%)	86 (77)	78 (72)
Hazard Ratio (IC 95%) Valor de p	0,97 (0,07 ; 1,33) 0,848	

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

a. Estimación del hazard ratio del tratamiento, donde < 1 indica un riesgo menor con la administración de Lapatinib 1.500 mg + letrozol 2,5 mg en comparación con letrozol 2,5 mg + placebo.

b. Valor de p, procedente del modelo de regresión de Cox, estratificado por localización de la enfermedad y haber recibido tratamiento previo adyuvante durante la selección.

Efecto de los alimentos en la exposición a Lapatinib

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



LAPATERIB®
LAPATINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos

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

Biotransformación

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

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

Eliminación

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.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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



LAPATERIB®
LAPATINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos

grave, respectivamente. La administración de Lapatinib en pacientes con insuficiencia hepática debe realizarse con precaución.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con **LAPATERIB®** sólo debe ser iniciado por un médico experimentado en la administración de medicamentos anticancerígenos.

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

Posología

Posología de la combinación **LAPATERIB®/capecitabina**

La dosis recomendada de **LAPATERIB®** es de 1.250 mg (es decir, cinco comprimidos) una vez al día de manera continuada.

La dosis recomendada de capecitabina es de 2.000 mg/m²/día, tomada en 2 dosis separadas cada 12 horas, en los días 1-14, en ciclos de 21 días (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**). Capecitabina debe tomarse con alimentos o dentro de los 30 minutos siguientes a una comida. Consulte el prospecto de capecitabina.

Posología de la combinación **LAPATERIB®/trastuzumab**

La dosis recomendada de **LAPATERIB®** es de 1.000 mg (es decir, cuatro comprimidos) una vez al día de manera continuada.

La dosis de inicio recomendada de trastuzumab es de 4 mg/Kg administrados mediante una perfusión por vía intravenosa (IV), seguido de 2 mg/Kg IV semanalmente (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**). Consulte el prospecto de trastuzumab.

Posología de la combinación **LAPATERIB®/inhibidor de aromataasa**

La dosis recomendada de **LAPATERIB®** es 1.500 mg (es decir, seis comprimidos) una vez al día de manera continuada.

Para ver los detalles de dosificación de esta combinación, consulte el prospecto del inhibidor de aromataasa.

Retraso de dosis y reducción de dosis

- **Acontecimientos cardíacos:** Se debe interrumpir el tratamiento con **LAPATERIB®** en pacientes con síntomas asociados a una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de grado 3 o superior, de acuerdo con la Terminología Frecuente de Criterios de Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute (NCI CTCAE) o si su FEVI está por debajo del límite inferior de los valores normales establecidos (ver **ADVERTENCIAS**). Se puede reiniciar el tratamiento con **LAPATERIB®** a dosis reducida (750 mg/día cuando se administra con trastuzumab, 1.000 mg/día cuando se administra con capecitabina o 1.250 mg/día cuando se administra con un inhibidor de aromataasa) 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 **LAPATERIB®** en las pacientes que experimenten síntomas pulmonares de grado 3 o superior, según los criterios NCI CTCAE (ver **ADVERTENCIAS**).

- **Diarrea:** Se debe interrumpir el tratamiento con **LAPATERIB®** en aquellos pacientes con diarrea de grado 3 según el National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), o de grado 1 ó 2 si presentan complicaciones (calambres abdominales de moderados a graves, náuseas o vómitos de grado 2 o mayores según el NCI CTCAE, disminución del estado funcional, fiebre, sepsis, neutropenia, sangrado o deshidratación) (ver **ADVERTENCIAS** y **REACCIONES ADVERSAS**). **LAPATERIB®** se puede volver a tomar a dosis bajas (reducción de 1.000 mg/día a 750 mg/día, de 1.250 mg/día a 1.000 mg/día o de 1.500 mg/día a 1.250 mg/día) cuando la diarrea vuelve a ser de grado 1 o menor. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con **LAPATERIB®** en pacientes con diarrea de grado 4 según el NCI CTCAE.



LAPATERIB®
LAPATINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos

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

- **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 **LAPATERIB®** en esta población (ver **FARMACOCINÉTICA**).

- **Insuficiencia hepática:** El tratamiento con **LAPATERIB®** se debe interrumpir cuando se observen cambios graves en la función hepática y no se debe reiniciar (ver **ADVERTENCIAS**).

Debe tenerse precaución con la administración de **LAPATERIB®** en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave debido al aumento de la exposición al medicamento. Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática son insuficientes para proporcionar recomendaciones sobre un ajuste de dosis (ver **FARMACOCINÉTICA**).

Pacientes de edad avanzada

Los datos de uso de **LAPATERIB®**/capecitabina y **LAPATERIB®**/trastuzumab en pacientes \geq de 65 años son limitados.

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver **COMPOSICIÓN**).

ADVERTENCIAS

Los datos muestran que Lapatinib en combinación con quimioterapia es menos eficaz que la combinación de trastuzumab con quimioterapia. Lapatinib no está indicado como tratamiento en adyuvancia.

Toxicidad cardíaca

Se ha asociado Lapatinib con notificaciones de disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (ver **REACCIONES ADVERSAS**). No se ha estudiado Lapatinib en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática. Se debe tener precaución si se administra Lapatinib a pacientes con enfermedades que puedan alterar la función del ventrículo izquierdo (incluyendo la administración concomitante con medicamentos potencialmente cardiotoxicos). Antes de iniciar el tratamiento con Lapatinib se debe analizar la función cardíaca, incluyendo la prueba de FEVI, en todas las pacientes para asegurar que éstas presentan unos valores iniciales de FEVI dentro de los



LAPATERIB®
LAPATINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos

límites normales establecidos. Se debe continuar evaluando la FEVI durante el tratamiento con Lapatinib para asegurar que no desciende hasta niveles inaceptables (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). En algunos casos, un descenso de FEVI puede ser grave y conducir a una insuficiencia cardíaca. Se han notificado casos mortales, aunque la causa de las muertes es incierta. A lo largo del programa de estudios de desarrollo clínico de Lapatinib, se han notificado acontecimientos cardíacos incluyendo disminución de la FEVI en aproximadamente un 1 % de los pacientes. En aproximadamente el 0,3 % de los pacientes que recibieron Lapatinib, se observaron disminuciones sintomáticas de la FEVI. Sin embargo, en un estudio clínico donde se administró Lapatinib en combinación con trastuzumab en pacientes con enfermedad metastásica, la incidencia de eventos cardíacos incluyendo disminuciones de la FEVI fue mayor en la combinación (7 %) en comparación con el brazo de Lapatinib en monoterapia (2 %). Los eventos cardíacos observados en este estudio fueron comparables en naturaleza y gravedad con los observados previamente con Lapatinib.

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

Enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis

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

Hepatotoxicidad

Durante el tratamiento de Lapatinib se han producido casos de hepatotoxicidad que raramente pueden llegar a ser mortales. La hepatotoxicidad puede aparecer a los días o varios meses después de iniciar el tratamiento. Al inicio del tratamiento se debe advertir a los pacientes de la posible hepatotoxicidad.

Se debe monitorear la función hepática (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma mensual o según criterio clínico. El tratamiento con Lapatinib debe interrumpirse y no reiniciarse, si se observan cambios graves en la función hepática. Los pacientes portadores de los alelos HLA DQA1*02:01 y DRB1*07:01 presentan un riesgo elevado de hepatotoxicidad asociada a Lapatinib. En un ensayo clínico aleatorizado a gran escala (N = 1.194) de Lapatinib en monoterapia, la frecuencia acumulada de daño hepático grave (ALT > 5 veces el límite superior normal, grado 3 según el NCI CTCAE) al año del tratamiento fue de 2,8 % en total. La frecuencia acumulada en los portadores de alelos DQA1*02:01 y DRB1*07:01 fue del 10,3 % y en los no portadores del 0,5 %. En las poblaciones Caucásica, Asiática, Africana e Hispana, es común la presencia de portadores con alelos HLA de riesgo (entre un 15 y un 25 %), siendo menos común en la población Japonesa (1 %).

Se debe tener precaución si se prescribe Lapatinib a pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **FARMACOCINÉTICA**).

Se recomienda tener precaución si se prescribe Lapatinib a pacientes con insuficiencia renal grave (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **FARMACOCINÉTICA**).

Diarrea

Durante el tratamiento con Lapatinib se han notificado episodios de diarrea, incluyendo diarrea grave (ver **REACCIONES ADVERSAS**). La diarrea puede poner en riesgo la vida si va acompañada de



LAPATERIB®
LAPATINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos

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

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).

Tratamiento concomitante con inhibidores o inductores de CYP3A4

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

Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, debido al riesgo de aumento de la exposición a Lapatinib (ver **PRECAUCIONES-Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Se debe evitar tomar jugo de pomelo durante el tratamiento con Lapatinib (ver **PRECAUCIONES-Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

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

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

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre Lapatinib

Lapatinib es metabolizado principalmente por CYP3A (ver **FARMACOCINÉTICA**).

En voluntarios sanos que recibieron ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, a dosis de 200 mg dos veces al día, durante 7 días, la exposición sistémica a Lapatinib (100 mg al día) aumentó aproximadamente 3,6 veces y la semivida aumentó 1,7 veces. Se debe evitar 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 se debe realizar con precaución y se debe hacer un cuidadoso seguimiento de las reacciones adversas clínicas.

En voluntarios sanos que recibieron carbamazepina, un inductor de CYP3A4, a dosis de 100 mg dos veces al día durante 3 días y 200 mg dos veces al día durante 17 días, la exposición sistémica a Lapatinib disminuyó aproximadamente un 72%. Se debe evitar la administración conjunta de



LAPATERIB®
LAPATINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos

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 (ver **FARMACOCINÉTICA**).

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

Efectos de Lapatinib sobre otros medicamentos

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

Lapatinib a concentraciones clínicamente relevantes inhibe CYP2C8 *in vitro*. Se debe evitar la administración concomitante de Lapatinib y medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos de CYP2C8 (por ej. repaglinida) (ver **ADVERTENCIAS y FARMACOCINÉTICA**).

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

Se aconseja tener precaución cuando Lapatinib se administre conjuntamente con paclitaxel.

La administración concomitante de Lapatinib con docetaxel administrado por vía intravenosa no afectó de manera significativa al AUC o a la $C_{máx}$ de ninguna de las sustancias activas. Sin embargo, aumentó la incidencia de neutropenia inducida por docetaxel.

La administración concomitante de Lapatinib con irinotecan (cuando se administra como parte del régimen FOLFIRI) provocó un aumento del 40% en el AUC de SN-38, el metabolito activo de irinotecan. Se desconoce el mecanismo exacto de esta interacción, pero se asume que es debido a que Lapatinib inhibe una o más proteínas transportadoras. Se deben controlar cuidadosamente las reacciones adversas cuando Lapatinib se administre concomitantemente con irinotecan y se debe considerar una reducción de la dosis de irinotecan.

A concentraciones clínicamente relevantes Lapatinib inhibe el transporte de la proteína Pgp *in vitro*.

La administración concomitante de Lapatinib con digoxina administrada por vía oral dio lugar a un aumento de aproximadamente el 80% en el AUC de digoxina. Se debe tener precaución cuando se administre Lapatinib junto con medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos de la Pgp, y se recomienda una reducción en la dosis de dicho sustrato de la Pgp.

Lapatinib inhibe *in vitro* las proteínas de transporte BCRP y OATP1B1. No se ha evaluado la relevancia clínica de este efecto. No se puede excluir que Lapatinib afecte la farmacocinética de los sustratos de BCRP (por ej. topotecán) y OATP1B1 (por ej. rosuvastatina) (ver **FARMACOCINÉTICA**).

La administración conjunta de Lapatinib con capecitabina, letrozol o trastuzumab no alteró significativamente la farmacocinética de estos medicamentos (o los metabolitos de capecitabina) o Lapatinib.

Interacciones con alimentos y bebidas

La biodisponibilidad de Lapatinib aumenta hasta 4 veces por los alimentos, dependiendo por ejemplo del contenido en grasa de la comida. Además, dependiendo del tipo de comida, la biodisponibilidad de Lapatinib es aproximadamente de 2 a 3 veces mayor cuando se toma 1 hora después de las comidas que cuando se toma 1 hora antes de la primera comida del día (ver **ADVERTENCIAS y FARMACOCINÉTICA**).



LAPATERIB®
LAPATINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos

El jugo 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos y que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con Lapatinib.

Embarazo

No hay datos adecuados del uso de Lapatinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver *Datos preclínicos sobre seguridad*). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

No se debe utilizar Lapatinib durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

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. Se debe interrumpir la lactancia en mujeres en tratamiento con Lapatinib.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Datos preclínicos sobre seguridad

Se estudió Lapatinib en ratas y conejas en período de gestación a dosis de 30, 60 y 120 mg/kg/día. No hubo efectos teratogénicos, sin embargo, a dosis ≥ 60 mg/kg/día (4 veces la exposición clínica esperada en humanos) en ratas ocurrieron anomalías menores (arteria umbilical del lado izquierdo, costilla cervical y osificación precoz). En conejos, Lapatinib se asoció con toxicidad maternal a dosis de 60 y 120 mg/kg/día (8 % y 23 % de la exposición clínica esperada en humanos) y abortos a dosis de 120 mg/kg/día. A dosis ≥ 60 mg/kg/día hubo disminución del peso corporal fetal y variaciones esqueléticas menores. En el estudio de desarrollo pre y post natal en ratas, entre el nacimiento y el día 21 se observó una disminución de la supervivencia de las crías a dosis de 60 mg/kg/día o mayores (5 veces la exposición clínica esperada en humanos). En este ensayo, la dosis mayor sin efecto fue 20 mg/kg/día.

En estudios de carcinogenicidad oral con Lapatinib se observaron lesiones graves de piel a las dosis más altas estudiadas, que produjeron unas exposiciones, en base al AUC, de hasta 2 veces en ratones y ratas macho, y de hasta 15 veces en ratas hembra, en comparación con la exposición en humanos que reciben dosis de 1.250 mg de Lapatinib una vez al día. No hubo evidencia de carcinogenicidad en ratones. En ratas, la incidencia de hemangioma benigno de los ganglios linfáticos mesentéricos en algunos grupos fue mayor que en los controles simultáneos. También hubo un aumento de infartos renales y necrosis papilar en ratas hembra sometidas a exposiciones de 7 y 10 veces la exposición en humanos que reciben dosis de 1.250 mg de Lapatinib una vez al día. La relevancia de estos hallazgos en humanos es incierta.

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



LAPATERIB®
LAPATINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

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

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

Tabla de reacciones adversas

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

Raras	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis
Muy frecuentes	Anorexia
Muy frecuentes	Insomio ¹
Muy frecuentes	Cefalea ²
Frecuente	Cefalea ¹
Frecuentes	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida.
Muy frecuentes	Sofocos ²
Muy frecuentes	Epistaxis ² , tos ² , disnea ² .
Poco frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis.
Muy frecuentes	Diarrea, puede conducir a deshidratación, náusea, vómito, dispepsia ¹ , estomatitis ¹ , estreñimiento ¹ , dolor abdominal ¹ .
Frecuentes	Estreñimiento



LAPATERIB®
LAPATINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos

Frecuentes	Hiperbilirrubinemia, hepatotoxicidad
Muy frecuentes	Erupción (incluyendo dermatitis acneiforme), piel seca ^{1,2} , eritrodisestesia palmar-plantar ¹ , alopecia ² , prurito ² .
Frecuentes	Trastornos en las uñas, incluyendo paroniquia.
Frecuencia no conocida	Reacciones cutáneas graves.
Muy Frecuentes	Dolor en las extremidades ^{1,2} , dolor de espalda ^{1,2} , artralgia ² .
Muy frecuentes	Fatiga, inflamación de la mucosa ¹ , astenia ² .

(1) Estos efectos adversos fueron observados cuando Lapatinib se administró en combinación con capecitabina.

(2) Estos efectos adversos fueron observados cuando Lapatinib se administró en combinación con letrozol.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

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

Diarrea

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

Erupción

La erupción ocurrió en aproximadamente el 28 % de los pacientes que recibieron tratamiento con Lapatinib en combinación con capecitabina, en el 45 % de los pacientes que recibieron Lapatinib en combinación con letrozol y en el 23 % de los pacientes que recibieron Lapatinib en combinación con trastuzumab. La erupción fue generalmente de bajo grado de gravedad y no requirió interrupción del tratamiento con Lapatinib. Se debe aconsejar a los médicos prescriptores que realicen exámenes cutáneos antes de iniciar el tratamiento y regularmente durante el tratamiento. Se debe aconsejar a los pacientes que experimenten reacciones cutáneas que eviten la exposición a la luz solar y que utilicen filtros solares de amplio espectro de protección solar (FPS) ≥ 30 . Si se produce una reacción



LAPATERIB®
LAPATINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos

cutánea, se debe realizar un examen corporal completo en cada visita médica hasta un mes después de haberse resuelto. Los pacientes con reacciones cutáneas extensivas o persistentes deben acudir a un dermatólogo.

Hepatotoxicidad

El riesgo de hepatotoxicidad inducida por Lapatinib fue asociada con el hecho de ser portador de los alelos HLA DQA1*02:01 y DRB1*07:01 (ver **ADVERTENCIAS**).

SOBREDOSIFICACIÓN

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

En pacientes tratados con Lapatinib se han notificado casos de sobredosis asintomáticos y sintomáticos.

En pacientes que tomaron hasta 5.000 mg de Lapatinib, los síntomas observados incluyen reacciones ya conocidas y asociadas con Lapatinib (ver **REACCIONES ADVERSAS**) y en algunos casos dolor del cuero cabelludo y/o inflamación de la mucosa. En un caso aislado de un paciente que tomó 9.000 mg de Lapatinib, también se observó taquicardia sinusal (con ECG normal).

Lapatinib no se excreta renalmente de forma significativa y se une altamente a proteínas plasmáticas, por tanto no se espera que la hemodiálisis sea un método efectivo para aumentar la eliminación de Lapatinib.

El tratamiento adicional debe realizarse de acuerdo con lo indicado clínicamente o según las recomendaciones del centro de toxicología. 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) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

PRESENTACIÓN

LAPATERIB®/LAPATINIB 250 mg: Envases conteniendo 140 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura menor a 25°C, en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Elaboración: Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires


Firma Digital

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113
Argentina.
Presidencia.



LAPATERIB®
LAPATINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA

LAPATERIB®
LAPATINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Envase conteniendo 140 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **LAPATERIB®** contiene:
LAPATINIB 250 mg. Excipientes: c.s.

LAPATERIB®, Comprimidos recubiertos, debe ser almacenado a temperaturas menores a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



LAPATERIB®
LAPATINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER

LAPATERIB®
LAPATINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos
Lote:
Vencimiento:



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



LAPATERIB®
LAPATINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

LAPATERIB®
LAPATINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Envase conteniendo 140 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **LAPATERIB®** 250 mg contiene: Lapatinib 250 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, povidona K30, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, polisorbato 80, dióxido de silicio coloidal y opadry II beige (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo).

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

LAPATERIB®, Comprimidos recubiertos, debe ser almacenado a temperaturas menores a 25°C.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aire

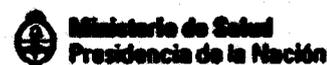


CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113
ntina.



Firma Digna

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



13 de junio de 2017

DISPOSICIÓN N° 6448

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

CERTIFICADO N° 58392

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000322-16-7

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

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

No Corresponde



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelén
CUIL 27319639956

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

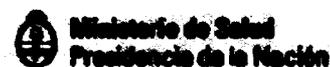
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA
Página 1 de 1

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Buenos Aires, 13 DE JUNIO DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 6448

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58392

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: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Nº de Legajo de la empresa: 9949

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: LAPATERIB

Nombre Genérico (IFA/s): LAPATINIB

Concentración: 250 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

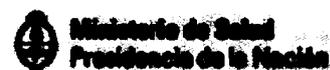
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

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

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
LAPATINIB 250 mg COMO LAPATINIB DITOSILATO MONOHIDRATO 405 mg

Excipiente (s)
CELULOSA MICROCRISTALINA 220 mg NÚCLEO 1
POVIDONA K 30 60 mg NÚCLEO 1
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 35 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 7 mg NÚCLEO 1
POLISORBATO 80 22,5 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 7,5 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 9 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 4,05 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 4,61 mg CUBIERTA 1
TALCO 3,38 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI=77491) 0,68 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI Nº77492) 0,68 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON DESECANTE - BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

FRASCO CONTENIENDO 70 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 140 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

14 BLISTERS CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO

2 FRASCOS CONTENIENDO 70 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO

Presentaciones: 140

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 25° C

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

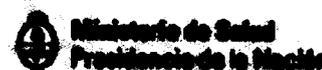
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

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



Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE07

Acción terapéutica: Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteínquinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: LAPATERIB 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. Las pacientes incluidas en el estudio de registro no fueron tratadas previamente con trastuzumab o un inhibidor de aromatasa. No se dispone de datos sobre la eficacia de esta combinación frente a trastuzumab en combinación con un inhibidor de aromatasa, para esta población de pacientes.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

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

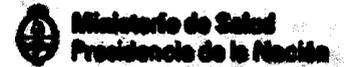
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

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 PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA 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 PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
TUTEUR S.A.F.I.C.I.A.	3643/15	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA N° 5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000322-16-7

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

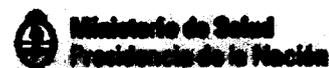
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

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



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
(C1087AAJ), CABA

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