



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-51678071-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2022-51678071-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS ASPEN S.A. solicita la corrección del error material que se habría deslizado en la DI-2018-339-APN-ANMAT#MS, referida al registro inicial de la Especialidad Medicinal aprobada bajo Certificado N° 58.606, en su artículo 2 y en su Anexo asociado: “Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM)”.

Que el error detectado recae en las cantidades de los excipientes en el Anexo asociado, certificado N° 58.606.

Que dicho error se considera subsanable, en los términos de lo normado por el Artículo 101 del reglamento aprobado por Decreto N° 1759/72 (T.O. 2017).

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que la documentación aportada ha satisfecho los requisitos de la normativa aplicable.

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

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Rectifícase el error material detectado en la DI-2018-339-APN-ANMAT#MS, referida al registro inicial de la Especialidad Medicinal aprobada bajo Certificado N° 58.606, en su artículo 2: Donde dice: “INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSIÓN0.2PDF / 0-17/10/2017 11:32:43; debe decir: IF-2023-103280581-APN-DERM#ANMAT”; Donde dice: “PROYECTO DE PROSPECTO_VERSIÓN0.2PDF / 0-17/10/2017 11:32:43; debe decir: IF-2023-103280448-APN-DERM#ANMAT”; y en su Anexo asociado: “Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM)”, para la concentración de 250 mg de LAPATINIB (COMO DITOSILATO MONOHIDRATO 405 mg) en el punto 2. Datos de la especialidad medicinal, cuadro de Excipiente (s), donde dice “celulosa microcristalina 387 mg NUCLEO 1, povidona K30 58,5 mg NUCLEO 1, almidón glicolato sódico 40,5 mg NUCLEO 1, estearato de magnesio 9 mg NUCLEO 1, hipromelosa 17,28 mg CUBIERTA 1, dióxido de titanio 7,155 mg CUBIERTA 1, polietilenglicol 2,16 mg CUBIERTA 1, polisorbato 80 0,1647 mg CUBIERTA 1, óxido de hierro amarillo (CI N°77492) 0,1404 mg CUBIERTA 1, óxido de hierro rojo (CI N°77491) 0,0999 mg CUBIERTA 1”, debe decir “celulosa microcristalina 387 mg NUCLEO 1, povidona K30 58,5 mg NUCLEO 1, almidón glicolato sódico 40,5 mg NUCLEO 1, estearato de magnesio 9 mg NUCLEO 1, hipromelosa 17,226 mg CUBIERTA 1, dióxido de titanio 7,1253 mg CUBIERTA 1, polietilenglicol 2,16 mg CUBIERTA 1, polisorbato 80 0,27 mg CUBIERTA 1, óxido de hierro amarillo (CI N°77492) 0,2133 mg CUBIERTA 1, óxido de hierro rojo (CI N°77491) 0,0054 mg CUBIERTA 1”.

ARTÍCULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.606 siempre que el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente Disposición, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-51678071-APN-DGA#ANMAT

nm

PROYECTO DE PROSPECTO

NOTISTIR

Lapatinib 250 mg (COMO LAPATINIB DITOSILATO MONOHIDRATO)
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido de Lapatinib 250 mg contiene:

Componente	mg/comprimido
Lapatinib Ditosilato monohidrato (equiv a 250 mg de Lapatinib)	405,0 mg
Celulosa microcristalina	387,0 mg
Povidona k30	58,5 mg
Almidón glicolato Sódico	40,5 mg
Estearato de Magnesio	9,0 mg
Hipromelosa	17.226 mg
Dióxido de Titanio	7.1253 mg
Polietilenglicol	2.16 mg
Polisorbato 80	0.27 mg
Óxido de hierro amarillo (CI N°77492)	0.2133 mg
Óxido de hierro rojo (CI N°77491)	0.0054 mg

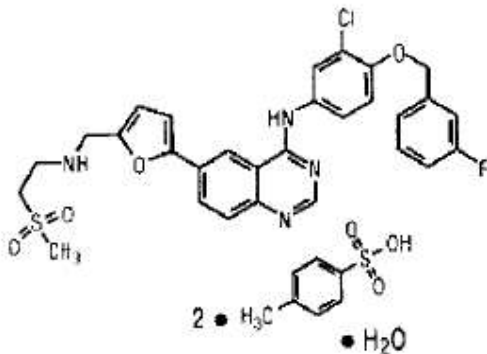
ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agente antineoplásico. Inhibidor de la proteinquinasa.

Código ATC: L01XE07

DESCRIPCIÓN:

Lapatinib es una molécula pequeña y un inhibidor de la quinasa 4-anilinoquinazolina. Está presente como el monohidrato de la sal de Ditosilato, con nombre químico N-(3-cloro-4-[[[(3-fluorfenil) metil] oxi] fenil]-6-[5-[[[2-(metilsulfonyl) etil] amino] metil]-2-furanil]-4-quinazolinamina bis (4-metilbencenosulfonato) monohidrato. Tiene la fórmula molecular $C_{29}H_{26}ClFN_4O_4S$ ($C_7H_8O_3S$)₂ H₂O y un peso molecular de 943,5. El ditosilato de Lapatinib monohidrato tiene la siguiente estructura química:



Lapatinib es un sólido amarillo y su solubilidad en agua es de 0,007 mg/ml y en HCl 0,1N es de 0,001 mg/ml a 25°C

Cada comprimido de 250 mg de Notistir contiene 405 mg del monohidrato del Ditosilato de Lapatinib, equivalente a 398 mg de Ditosilato de Lapatinib o 250 mg de Lapatinib como base libre.

INDICACIONES:

Notistirestá indicado en combinación con:

RE-2023-95593772-APN-DTD#JGM

Miriam Patricia Juárez
Apoetada

LORENA DURANTE
Página 1 de 15
Directora Técnica

*Capecitabina para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado o en estado metastásico cuyos tumores sobreexpresan ErbB2 y quienes hayan recibido terapia previa incluyendo una antraciclina, un taxano y trastuzumab.

*Letrozol para el tratamiento de mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama metastásico receptor hormonal positivo que sobreexpresa el receptor ErbB2 para las cuales el tratamiento hormonal está indicado.

Lapatinib en combinación con un inhibidor de la aromatasa no ha sido comparado de manera directa con un régimen quimioterapéutico conteniendo trastuzumab para el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA:

Mecanismo de acción:

Lapatinib es un inhibidor de la quinasa 4-anilinoquinazolina de los dominios intracelulares de la tirosina quinasa tanto del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (del inglés: Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR [ErbB1])) y del Receptor Epidérmico humano del tipo 2 (del inglés: Human Epidermal Receptor Type 2 (HER2 [ErbB2])) (valores estimados de K^{app} de 3nM y 13nM, respectivamente) con una vida media de disociación de ≥ 300 minutos. Lapatinib inhibe el crecimiento de células tumorales dirigido por ErbB *in vitro* y en varios modelos de animales.

Se demostró un efecto aditivo en un estudio *in vitro* cuando se usaron la combinación de Lapatinib y 5-FU (metabolito activo de Capecitabina) en las 4 líneas celulares tumorales evaluadas. Se evaluaron los efectos inhibidores del crecimiento de Lapatinib en las líneas celulares acondicionadas con trastuzumab. Lapatinib mantuvo actividad significativa contra las líneas celulares de cáncer de mama seleccionadas para el crecimiento a largo plazo en un medio *in vitro* que contenía trastuzumab. Estos hallazgos *in vitro* sugieren una resistencia no cruzada entre estos dos agentes.

Las células de cáncer de mama receptor hormonal positivo (con RE [Receptor de Estrógeno] y/o RPg [Receptor de Progesterona] que coexpresan ErbB2 tienden a ser residentes a los tratamientos endócrinos establecidos. Similarmente, las células de cáncer de mama receptor hormonal positivo que inicialmente carecen de sobreexpresión EGFR o ErbB2 y luego sobreexpresan estas proteínas receptoras, le confieren al tumor resistencia a la terapia endócrina.

Estudios clínicos:

Tratamiento de combinación con Lapatinib y Capecitabina: En el estudio aleatorio EGF100151, se evaluó la seguridad y la eficacia de Lapatinib, administrado en combinación con Capecitabina en el tratamiento del cáncer de mama. Las pacientes elegibles para participar en el estudio tenían el diagnóstico de cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, que sobre-expresaban la proteína ErbB2 (IHC 3+ o IHC 2+ con FISH positivo), y que habían progresado después de tratamiento previo que incluyó taxanos, antraciclinas y trastuzumab. Antes de iniciar el tratamiento con Lapatinib, se evaluó la FEVI en todas las pacientes (utilizando un ecocardiograma o MUGA) para garantizar que la FEVI basal se encontrara dentro de los límites establecidos normales. En los estudios clínicos, durante todo el tratamiento con Lapatinib, se vigiló la FEVI a intervalos de aproximadamente, cada 8 semanas para garantizar que no disminuyera por debajo del límite establecido inferior normal. La mayoría de las disminuciones en la FEVI (superiores al 60%) se produjeron durante las primeras nueve semanas de tratamiento. Sin embargo, existe poca información sobre la exposición a largo plazo.

Las pacientes fueron distribuidas aleatoriamente para recibir ya sea 1250 mg de Lapatinib, administrados una vez al día (de manera continua), mas Capecitabina (2000 mg/m²/día, los días 1-14, cada 21 días), o bien, para recibir una monoterapia con Capecitabina (2500 mg/m²/día, los días 1-14, cada 21 días). El tratamiento del estudio fue administrado hasta la progresión de la enfermedad, o el retiro por alguna otra razón. El objetivo primario de valoración fue el tiempo hasta la progresión (TTP); los resultados están basados en la revisión llevada a cabo por una comisión o panel de revisión independiente.

Se realizó un análisis interino preplaneado con una fecha de corte de datos del 15 de noviembre de 2005. Este análisis demostró una mejoría en el TTP (reducción del 51% en el riesgo de desarrollar progresión) para las pacientes que se encontraban recibiendo tratamiento con Lapatinib más Capecitabina en comparación con Capecitabina sola, véase tabla 1.

RE-2023-95593772-APN-DTD#JGM

Miriam Patricia Juárez
Aprobada

LORENA DURANTE
Farmacéutica
Directora Técnica

Tabla 1. Datos clave de eficacia del análisis interino del Estudio EGF100151 (Lapatinib/Capecitabina)

Resultado de eficacia	Lapatinib + Capecitabina (N= 163)	Capecitabina sola (N= 161)
Tiempo hasta la progresión		
Progresión o muerte debido a cáncer de mama	30%	45 %
Mediana de tiempo de progresión (semanas)	36,7	19,1
Relación de riesgo (IC del 95%) Valor de P	0,49 (0,34 – 0,71) 0,00008	
Tasa de respuesta global (IC del 95 %)	22,1 % (16,0 ; 29.2)	14,3 % (9,3 ; 20.7)
Mediana de duración de la respuesta (semanas)	35,1	30,7

Se realizó un análisis subsiguiente con una fecha de corte de datos del 03 de abril de 2006 (la fecha en la que se detuvo el reclutamiento ulterior). En ese momento, se había reclutado a un total de 399 pacientes (198 para el grupo de combinación, 201 para el grupo de control). El análisis realizado por un panel independiente de revisión confirmó una mejoría en el TTP, con una reducción de 43% en el riesgo de desarrollar progresión en pacientes que recibían Lapatinib más Capecitabina, en comparación con Capecitabina sola ($p = 0.00013$). La mediana del TTP fue de 27.1 y 18.6 semanas, la respuesta global fue de 23.7% y 13.9% y la mediana de la duración de la respuesta fue de 32.1 y 30.6 semanas, para los grupos tratados con Lapatinib® más Capecitabina y Capecitabina sola, respectivamente.

En el grupo que recibió la terapia de combinación, hubo 4 (2%) progresiones en el sistema nervioso central, en comparación con las 13 (6%) progresiones observadas en el grupo que recibió la monoterapia con Capecitabina, de acuerdo a la evaluación de un panel independiente de revisión.

En el momento en que se detuvo el reclutamiento para el estudio EGF100151 (03 de abril de 2006), 399 pacientes fueron aleatorizados a la terapia del estudio, mientras que otros 9 estaban siendo evaluados para ser seleccionados. A los 9 pacientes que se encontraban en el periodo de selección, así como a todos aquellos que ya se encontraban recibiendo monoterapia con Capecitabina, se les ofreció el tratamiento de combinación. En total, 207 pacientes fueron asignados a la terapia de combinación y 201 pacientes fueron asignados a la monoterapia con Capecitabina.

En la tabla 2 se resume un análisis de datos de supervivencia al 01 de octubre de 2008.

Tabla 2. Datos globales de supervivencia del estudio EGF100151 (Lapatinib/Capecitabina)

	Lapatinib + Capecitabina (N= 207)	Capecitabina sola (N= 201)
Sobrevida total		
Muerte	81%	86 %
Mediana de supervivencia total (semanas)	75,0	64,7
Relación de riesgo (IC del 95%) Valor de P	0,87 (0,71 – 1,08) 0,201	

CI = intervalo de confianza.

Después de que se detuvo el estudio, se cruzó a 36 pacientes del grupo de Capecitabina al grupo tratado con Lapatinib + Capecitabina, de los cuales 26 fueron transferidos antes de progresión de la enfermedad mientras se encontraban recibiendo Capecitabina sola. Para poder aislar el efecto terapéutico en la presencia de la transferencia, se realizó un análisis de regresión de Cox considerando la transferencia como una covariable dependiente del tiempo y el efecto del tratamiento. Los resultados de este análisis

sugieren una reducción clínicamente relevante en el riesgo de muerte de 20%, con una relación de riesgos en el efecto terapéutico de 0.80 (intervalo de confianza de 95% [CI]: 0.64, 0.99; p = 0.043).

Tratamiento de combinación con Lapatinib y Letrozol: Lapatinib ha sido estudiado en combinación con Letrozol para el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico con receptores hormonales positivos (positivas a los receptores de estrógenos [ER] y/o positivas a los receptores de progesterona [PgR]), en mujeres postmenopáusicas.

EGF30008 fue un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (MBC, por sus siglas en inglés), con receptores hormonales positivos (HR+), que no habían recibido previamente terapia sistémica alguna para el tratamiento de su enfermedad metastásica, 1286 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir 2.5 mg de Letrozol, una vez al día, más 1500 mg de Lapatinib una vez al día o Letrozol con placebo. La distribución aleatoria fue estratificada por sitios de enfermedad y terapia adyuvante previa con antiestrógenos. Se determinó retrospectivamente el estado del receptor ErbB2 mediante pruebas en el laboratorio central. De todos los pacientes distribuidos aleatoriamente a tratamiento, 219 tuvieron tumores que sobreexpresaron el receptor ErbB2 (la población ErbB2-positiva), la cual constituyó la población primaria preespecificada para el análisis de eficacia. Hubo 952 pacientes ErbB2-negativos y un total de 115 pacientes cuyo estado de ErbB2 no fue confirmado.

En la población de pacientes ErbB2-positivos, la supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés) determinada por el investigador fue significativamente mayor con la combinación de Letrozol más Lapatinib que con la combinación de Letrozol más placebo (ver tabla 3).

Tabla 3. Datos sobre supervivencia libre de progresión del estudio EGF30008 (Lapatinib/Letrozol)

	Población ErbB2 positiva		Población con Intención de tratar		Población ErbB2 negativa	
	N= 111	N= 108	N= 642	N= 644	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	Lapatinib 1500 mg/día + Letrozol 2,5 mg/día	Letrozol 2,5 mg/día + placebo
Mediana de SLP, semanas (IC del 95%)	35,4 (24,1 : 39,4)	13,0 (12,0 ; 23,7)	51,7 (47,6;59,6)	47,0 (36,9;50,9)	59,7 (48,6;69,7)	58,3 (47,9;62,0)
Relación de riesgo	0,71 (0,53;0,96)		0,86 (0,76;0,98)		0,90 (0,77;1,05)	
Valor de p	0,019		0,026		0,188	

IC = intervalo de confianza.

En un análisis de regresión de Cox previamente planeado, se confirmó el beneficio de la combinación de Lapatinib y Letrozol en la PFS, en la población ErbB2-positiva (HR = 0.65 (IC del 95% 0.47-0.89) p = 0.008).

Además del beneficio observado en la PFS en la población ErbB2-positiva, la terapia de combinación de Lapatinib® y Letrozol ofreció una mejoría en la Tasa de Respuesta Global (ORR, por sus siglas en inglés), en comparación con la monoterapia con Letrozol (27.9% y 14.8%, respectivamente) y en la Tasa de Beneficio Clínico (CBR, por sus siglas en inglés) (47.7% y 28.7%, respectivamente). Aunque los datos aun no son maduros todavía, se observó una tendencia hacia un beneficio en la supervivencia con la combinación de Lapatinib® y Letrozol, HR = 0.77 (IC del 95% 0.52-1.14) p = 0.185.

En la población con Intención de Tratamiento (ITT, por sus siglas en inglés), la PFS determinada por el investigador fue mayor entre los dos grupos de tratamiento (ver tabla 3). Aunque fue estadísticamente significativa, la diferencia no se consideró clínicamente pertinente.

En la población ErbB2-negativa (n = 952), el análisis de Kaplan-Meier para la PFS no mostró una diferencia significativa entre los dos grupos de tratamiento (ver tabla 3). Sin embargo, el modelo de regresión de Cox previamente planeado que toma en cuenta varias covariables iniciales en la PFS sí mostró una mejoría con la combinación de Lapatinib y Letrozol en la población ErbB2-negativa (HR = 0.77 [IC del 95% 0.64-0.94] p = 0.010). Además, se identificó que la edad, el estado de desempeño, el ECD

(dominio extracelular) sérico basal de ErbB2, el número de sitios con metástasis y la estratificación por tratamiento previo con antiestrógenos adyuvantes, eran factores pronósticos significativos. La resistencia a la terapia con estrógenos induce la sobre-regulación del receptor del factor de crecimiento. Por lo tanto, se analizó más a fondo el efecto terapéutico en el estrato del estudio predefinido de terapia endocrina previa (< 6 meses desde la suspensión de la terapia endocrina y ³ 6 meses desde la suspensión de la terapia endocrina, o nunca haber recibido terapia endocrina). La tabla 4 que se muestra a continuación describe la PFS en estos dos subgrupos de población ErbB2-negativa. Además del beneficio en la PFS de la terapia con Lapatinib y Letrozol en el estrato de < 6 meses, también se observó un beneficio en la CBR cuando se comparó este tratamiento con la monoterapia con Letrozol (43.8% y 31.7%, respectivamente).

Tabla 4. Datos de eficacia en dos subgrupos de población ErbB2-negativa

	Población ErbB2 negativa: < 6 meses			Población ErbB2 negativa: ≥ 6 meses		
	N=200			N=752		
	Lapatinib 1500 mg/día + Letrozol 2,5 mg/día	Letrozol 2,5 mg/día + placebo	N=104	Lapatinib 1500 mg/día + Letrozol 2,5 mg/día	Letrozol 2,5 mg/día + placebo	N=370
Mediana de SLP Kaplan Meier, semanas (IC del 95%)	36.3 (21.9; 55.3)	13.3 (12.1; 23.7)		64.0 (58.3; 73.1)	65.3 (59.1; 74.3)	
Relación de riesgo	0.78 (0.57; 1.07)			0.94 (0.79; 1.13)		
Valor p	0.117			0.522		

IC= intervalo de confianza

¹ Meses desde la suspensión de la terapia endocrina.

² Meses desde la suspensión de la terapia endocrina/nunca recibida.

Experiencia en Estudios Clínicos:

Dado que los estudios clínicos se conducen bajo condiciones ampliamente variables entre sí, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de una droga no pueden compararse directamente con los índices en los ensayos clínicos de otra droga, y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

Cáncer de mama metastásico ErbB2 positivo:

La seguridad de LAPATINIB se ha evaluado en más de 12.000 pacientes en ensayos clínicos. La eficacia y seguridad de LAPATINIB en combinación con Capecitabina en el cáncer de mama se evaluó en 198 pacientes en un estudio de Fase 3 randomizado (Ver Estudios clínicos). Las reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos un 10% de las pacientes de cualquier rama de tratamiento y fueron superiores en la rama combinada se muestran en la Tabla 5. Las reacciones adversas más comunes (> 20%) durante el tratamiento con LAPATINIB más Capecitabina fueron gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos), dermatológicas (eritrodisestesia palmo-plantar y erupción), y fatiga. La diarrea fue la reacción adversa más común que resultó en la discontinuación de la medicación en estudio. Las Reacciones Adversas de Grados 3 y 4 más comunes (NCI CTC v3) fueron diarrea y eritrodisestesia palmo-plantar. Las anomalías de laboratorio seleccionadas se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Reacciones adversas que ocurrieron en >10 % de los pacientes

Reacciones	Lapatinib 1250 mg/día + Capecitabina 2.000 mg/m2/día (N=198)			Capecitabina 2.500 mg/m2/día (N=191)		
	Todos los grados*	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
	%	%	%	%	%	%
Trastornos gastrointestinales						

RE-2023-95593772-APN-DTD#JGM

Diarrea	65	13	1	40	10	0
Nauseas	44	2	0	43	2	0
Vómitos	26	2	0	21	2	0
Estomatitis	14	0	0	11	<1	0
Dispepsia	11	<1	0	3	0	0
Trastornos de piel y tejidos subcutáneo						
Eritrodisestesia palmo-plantar	53	12	0	51	14	0
Erupción†	28	2	0	14	1	0
Piel seca	10	0	0	6	0	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración						
Inflamación de las mucosas	12	1	0	7	<1	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Dolor de extremidades	12	1	0	7	<1	0
Dolor de espalda	11	1	0	6	<1	0
Trastornos respiratorios torácicos y del mediastino						
Disnea	12	3	0	8	2	0
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	10	<1	0	6	0	0

*Criterio de terminología común del instituto nacional del cáncer para eventos adversos, versión 3

†Se informó dermatitis acneiforme grado 3 en el <1% de los pacientes en el grupo tratado con Lapatinib mas Capecitabina

Tabla 6, Anormalidades seleccionadas de laboratorio

	Lapatinib 1250 mg/día + Capecitabina 2.000 mg/m2/día			Capecitabina 2.500 mg/m2/día		
	Todos los grados*	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
	%	%	%	%	%	%
Parámetros hematológicos						
Hemoglobina	56	<1	0	53	1	0
Plaquetas	18	<1	0	17	<1	<1
Neutrófilos	22	3	<1	31	2	1
Hepáticos‡						
Bilirrubina total	45	4	0	30	2	0
AST	49	2	<1	43	2	0
ALT	37	2	0	33	1	0

*Criterio de terminología común del instituto nacional del cáncer para eventos adversos, versión 3

‡Bilirrubina elevada puede deberse a la inhibición de la captura hepática mediante OATP1B1 o la inhibición de la excreción de la bilis mediante Pgp o BCRP por Lapatinib

Cáncer de mama metastásico, receptor hormonal positivo: En un estudio clínico randomizado de pacientes con cáncer de mama metastásico, receptor hormonal positivo (N=1.286). que no habían recibido

quimioterapia para su enfermedad metastásica, recibieron Letrozol con o sin Lapatinib En este estudio, el perfil de seguridad de LAPATINIB fue consistente con los resultados reportados previamente de los estudios de LAPATINIB en la población con cáncer de mama avanzado o metastásico. Las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes en cualquiera de las ramas de tratamiento y fueron mayores en la rama de la combinación se muestran en la Tabla 7. Las anomalías de laboratorio seleccionadas se muestran en la Tabla 8.

Tabla 7
Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes

Reacciones	Lapatinib 1500 mg/día + Letrozol 2,5 mg/día (N=654)			Letrozol 2,5 mg/día (N=624)		
	Todos los grados*	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
	%	%	%	%	%	%
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	64	9	<1	20	<1	0
Nauseas	31	<1	0	21	<1	0
Vómitos	17	1	<1	11	<1	<1
Anorexia	11	<1	0	9	<1	0
Trastornos de piel y tejidos subcutáneo						
Rash †	44	1	0	13	0	0
Piel seca	13	<1	0	4	0	0
Alopecia	13	<1	0	7	0	0
Prurito	12	<1	0	9	<1	0
Trastornos de las uñas	11	<1	0	<1	0	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración						
Fatiga	20	2	0	17	<1	0
Astenia	12	<1	0	11	<1	0
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea	14	<1	0	13	<1	0
Trastornos respiratorios torácicos y del mediastino						
Epistaxis	11	<1	0	2	<1	0

Tabla 8. Anormalidades de laboratorio seleccionadas

	Lapatinib 1500 mg/día + Letrozol 2,5 mg/día			Letrozol 2,5 mg/día		
	Todos los grados*	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
	%	%	%	%	%	%
Trastornos hepáticos						
AST	53	6	0	36	2	2
ALV	46	5	<1	35	1	0
Bilirrubina total	22	<1	<1	11	1	0

* Criterio de terminología común del instituto nacional del cáncer para eventos adversos, versión 3

Miriam Patricia Juárez
Apoyada

LORENA DURANTE
Farmacéutica M.V.
Directora Técnica

Farmacocinética:

Absorción: La absorción luego de la administración oral de Lapatinib es incompleta y variable. Las concentraciones séricas aparecen luego de un lapso de tiempo promedio de 0,25 horas (intervalo 0 hasta 1,5 horas). Las concentraciones plasmáticas pico (C_{max}) de Lapatinib se logran aproximadamente 4 horas después de la administración. La dosificación diaria de Lapatinib alcanza el estado estacionario dentro de los 6, 7 días, indicando una vida media efectiva de 24 horas.

A la dosis diaria de 1250 mg los valores geométricos promedio de C_{max} en el estado estacionario (intervalo de confianza 95 %) fueron de 2.43 mcg/ml (1.57 a 3.77mcg/ml) y el ABC fue de 36.2mcg.h/ml (23.4 a 56 mcg.h/ml) La dosis diaria dividida produjo aproximadamente una exposición 2 veces más alta en el estado estacionario (ABC en estado estacionario) comparado con la misma dosis total administrada una vez por día.

La exposición sistémica al Lapatinib aumenta cuando se administra con alimentos. Los valores de ABC de Lapatinib fueron aproximadamente 3 y 4 veces más altos (C_{max} aproximadamente 2,5 y 3 veces más altos) cuando se administró con una comida con bajo contenido de grasas (5% de grasa-500 calorías o con una comida con alto contenido de grasa (50% de grasa-1.000 calorías), respectivamente.

Distribución: Lapatinib se une en gran medida (>99%) a la albúmina y a la alfa-1 glicoproteína ácida. Estudios *in vitro* indican que Lapatinib es un sustrato para los transportadores de la proteína resistente al cáncer de mama (del inglés: Breast Cancer Resistance Protein (BCRP, ABCG2) y la glicoproteína-P (Pgp, ABCB1). Lapatinib también ha demostrado inhibir a Pgp (IC_{50} 2,3 μ g/ml), BCRP (IC_{50} 0,014 μ g/ml) y el transportador de la captación hepática OATP 1B1 (IC_{50} 2,3 μ g/ml), BCRP (IC_{50} 0,014 μ g/ml) *in vitro* a concentraciones clínicamente relevantes. Se desconoce la significancia clínica de estos efectos en la farmacocinética de otras drogas o la actividad farmacológica de otros agentes anti-tumorales. Lapatinib no inhibe significativamente los transportadores renales OAT u OCT (los valores de IC_{50} *in vitro* fueron mayores o iguales a 6,9 μ g/ml).

Metabolismo: Lapatinib experimenta un metabolismo extensivo, principalmente por CYP3A4 y CYP3A5, con menores contribuciones de CYP2C19 y CYP2C8 hacia una variedad de metabolitos oxidados, de los cuales ninguno representa más del 14% de la dosis recuperada en las heces o el 10% de la concentración plasmática de Lapatinib.

Eliminación: A dosis clínicas, la vida media de la fase terminal luego de una dosis única fue de 14,2 horas; la acumulación, con dosis repetidas indica una vida media efectiva de 24 horas. La eliminación de Lapatinib es predominantemente a través del metabolismo por CYP3A4/5 con excreción renal insignificante (<2%). La recuperación del Lapatinib de origen en las heces representa una mediana de 27% (rango 3 a 67%) de una dosis oral.

Insuficiencia renal:

La farmacocinética de Lapatinib 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 sujetos con insuficiencia hepática moderada (n=8) o severa (n=4) y en 8 sujetos control sanos. La exposición sistémica (ABC) a Lapatinib luego de una dosis única oral de 100 mg aumentó aproximadamente 14% y 63% en sujetos con insuficiencia hepática moderada y severa, respectivamente. La administración de LAPATINIB en pacientes con insuficiencia hepática severa debe realizarse con cuidado debido a una mayor exposición a la droga. Debe considerarse una reducción de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes que presentan hepatotoxicidad severa durante el tratamiento, LAPATINIB debe discontinuarse y no debe reiniciarse el tratamiento (Ver Dosificación - Pautas para modificación de la dosis y Advertencias).

RE-2023-95593772-APN-DTD#JGM

Miriam Patricia Juárez
Aprobada

LORENA M. DURANTE
Farmacéutica M.N. 13.291
Directora Técnica

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Dosis recomendada:

Cáncer de mama metastásico ErbB2 positivo: La dosis recomendada de LAPATINIB es de 1.250 mg (5 comprimidos) administrados por vía oral una vez al día, los días 1-21 en forma continua en combinación con Capecitabina 2.000 mg/m²/día (administrada por vía oral en dos dosis con un intervalo de 12 hs aproximadamente) en los días 1-14 en un ciclo repetido de 21 días. LAPATINIB debe ser administrado por lo menos una hora antes o una hora después de una comida. La dosis de Lapatinib debe ser de una vez por día; no se recomienda dividir la dosis diaria. La Capecitabina debe administrarse con comida o dentro de los 30 minutos después de la comida. Si se omite la dosis del día, el paciente no debe duplicar la dosis el día siguiente. El tratamiento debe continuarse hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad no aceptable.

Cáncer de mama metastásico ErbB2 positivo, receptor hormonal positivo: La dosis recomendada de LAPATINIB es 1.500 mg, 6 comprimidos administrados todos a la vez, por vía oral, una vez al día, en forma continua, en combinación con Letrozol 2,5 mg una vez al día. LAPATINIB debe ser administrado por lo menos una hora antes o una hora después de una comida. No se recomienda dividir la dosis de Lapatinib.

Pautas para modificación de la dosis:

Eventos Cardíacos: LAPATINIB debe discontinuarse en pacientes con reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de grado 2 o mayor según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer (del inglés: Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] - National Cancer Institut [NCI]) y en pacientes con FEVI que cae por debajo del límite inferior institucional normal (ver advertencias y precauciones y reacciones adversas). Puede reiniciarse el tratamiento con LAPATINIB en combinación con Capecitabina a una dosis reducida (1.000 mg/día) y en combinación con Letrozol puede reiniciarse a una dosis reducida de 1.250 mg/día después de un mínimo de 2 semanas si la FEVI recupera niveles normales y el paciente se encuentra asintomático.

Enfermedad pulmonar intersticial/Neumonitis: Lapatinib ha sido asociado con enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis. Los pacientes deben ser monitoreados por síntomas pulmonares indicativos de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis.

Insuficiencia Hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C) deben reducir la dosis de Lapatinib prevé y debe ser considerada una reducción de la dosis desde 1.250 mg/día a 750 mg/día (indicación cáncer de mama metastásico ErbB2 positivo) y desde 1.500 mg/día a 1.000 mg/día (indicación cáncer de mama metastásico ErbB2 positivo, receptor hormonal positivo) en pacientes con insuficiencia hepática severa para ajustar el área bajo la curva (ABC) hasta el rango normal. Sin embargo, no existen datos clínicos con este ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Uso Concomitante de Inhibidores Potentes de CYP3A4: Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 (por ej.: Ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol). El pomelo también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Lapatinib y por lo tanto debe evitarse. Si se debe co-administrar a los pacientes un potente inhibidor de CYP3A4, en base a estudios farmacocinéticos, se prevé y debe tenerse en cuenta una reducción de la dosis a 500 mg/día de Lapatinib para ajustar el ABC de Lapatinib hasta el rango observado sin inhibidores. Sin embargo, no existen datos clínicos con este ajuste de dosis en pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4. Si se discontinúa el uso del potente inhibidor, debe indicarse un período de depuración de aproximadamente 1 semana antes de incrementar la dosis de Lapatinib hasta la dosis indicada.

Uso Concomitante de Inductores Potentes de CYP3A4: Debe evitarse el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A4 (por ej.: Dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, hipericina). Si debe coadministrar a los pacientes un inductor potente de CYP3A4, en base a estudios farmacocinéticos, la dosis de Lapatinib debe ajustarse en forma gradual desde 1.250 mg/día hasta 4.500 mg/día (indicación cáncer de mama metastásico ErbB2 positivo) o desde 1.500 mg/día hasta 5.500 mg/día (indicación cáncer de mama metastásico ErbB2 positivo, receptor hormonal positivo) según la tolerancia. Se prevé y debe considerarse que esta dosis de Lapatinib ajuste el ABC de Lapatinib hasta el rango observado sin inductores. Sin embargo, no existen datos clínicos con este ajuste de dosis en pacientes que reciben inductores potentes de CYP3A4. Si el inductor potente se discontinúa, la dosis de

Miriam Patricia Juárez
Aprobada

LORENA M. DURANTE
Farmacéutica M. A. D. D. C.
Directora Técnica
Página 9 de 15

Lapatinib debería reducirse hasta la dosis indicada (Ver Interacciones - Drogas que inhiben o inducen las enzimas del Citocromo P₄₅₀ 3A4).

Otras toxicidades: Se debe considerar la discontinuación o interrupción de la administración de LAPATINIB cuando los pacientes desarrollan toxicidad \geq a grado 2 según NCI CTC y puede reiniciarse a 1.250 mg/día cuando es administrada con Capecitabina o 1.500 mg/día cuando es administrado con un inhibidor de la aromatasas, cuando la toxicidad mejora a grado 1 o menos. Si la toxicidad ocurre, entonces LAPATINIB en combinación con Capecitabina debe reiniciarse a una dosis más baja (1.000 mg/día) y en combinación con Letrozol debe reiniciarse a una dosis más baja (1.250 mg/día).

Consultar la información de prescribir del elaborador para obtener las pautas de ajuste de la dosis de Capecitabina o de Letrozol, según corresponda, en el caso de ocurrir toxicidad.

CONTRAIINDICACIONES:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la preparación. (ver reacciones adversas)

Consultar la información de prescribir del elaborador para las contraindicaciones de Capecitabina o de Letrozol, según corresponda.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Toxicidad cardíaca:

Reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo:

Se ha informado que Lapatinib reduce la FEVI (Ver **REACCIONES ADVERSAS – Experiencia en Estudios Clínicos**). En el ensayo clínico randomizado, la mayoría (>60%) de las reducciones de la FEVI ocurrieron dentro de las primeras 9 semanas de tratamiento; sin embargo, los datos sobre la exposición prolongada son limitados. Debe tenerse cuidado si Lapatinib es administrado a pacientes con condiciones que pudieran deteriorar la función del ventrículo izquierdo. La FEVI debe evaluarse en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento con Lapatinib para asegurar que el paciente tiene un FEVI basal que se encuentra dentro de los límites institucionales normales. Debe continuarse evaluándose la FEVI durante el tratamiento con Lapatinib para asegurar que la misma no disminuya por debajo de los límites institucionales normales (ver posología y modo de administración – pautas para modificación de la dosis)

Prolongación del segmento QT: Se observó la prolongación del segmento QT medida por evaluación con máquina lectora automática de ECG en un estudio no controlado, abierto, de titulación de la dosis de Lapatinib en pacientes con cáncer en estado avanzado. Lapatinib debe administrarse con precaución a pacientes que tienen o pueden desarrollar prolongación del segmento QTc. Estas condiciones incluyen pacientes con hipokalemia o hipomagnesemia, con síndrome congénito del segmento QT largo, pacientes que toman medicación antiarrítmica u otros medicamentos que conducen a la prolongación del segmento QT, y tratamiento acumulativo con altas dosis de antraciclina. Debe corregirse la hipokalemia o la hipomagnesemia antes de la administración de Lapatinib. El médico que realiza la prescripción debe considerar la medición del segmento QT en los electrocardiogramas basales y durante el tratamiento.

Pacientes con insuficiencia hepática severa:

Si se debe administrar Lapatinib a pacientes con insuficiencia hepática severa, debe considerarse la reducción de la dosis. En pacientes que desarrollan hepatotoxicidad severa durante el tratamiento, Lapatinib debe discontinuarse y no debe reiniciarse el tratamiento (Ver **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION – Pautas para la modificación de la dosis**).

Diarrea:

Se han informado casos de diarrea, incluyendo diarrea severa, durante el tratamiento de Lapatinib (ver **REACCIONES ADVERSAS – Experiencia en estudios clínicos**). El manejo proactivo de la diarrea con agentes antidiarreicos es importante. Los casos severos de diarrea pueden requerir la administración de electrolitos y fluidos por vía oral o endovenosa, y la interrupción o discontinuación del tratamiento con Lapatinib.

Hepatotoxicidad: Se ha observado en estudios clínicos (< 1% de los pacientes) y en la experiencia post-comercialización (ALT o AST mayor a 3 veces el límite superior normal, y bilirrubina total mayor a 1,5 veces el límite superior normal). La hepatotoxicidad puede ser severa y se han reportado muertes, sin embargo, se desconoce la relación con Lapatinib. La hepatotoxicidad puede ocurrir desde días hasta varios meses luego del inicio del tratamiento. La función hepática (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa

Miriam Patricia Juárez
Aprobada

LORENA W. DURANTE
Farmacéutica M.N. 43.454
Directora Técnica
Página 10 de 15

alcalina) debe ser monitoreada antes del inicio del tratamiento, cada 4 a 6 semanas durante el tratamiento, y/o de acuerdo a la indicación clínica. Si los cambios en la función hepática son severos, LAPATINIB debe discontinuarse y no debe reiniciarse el tratamiento (ver reacciones adversas).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Efectos de Lapatinib sobre las enzimas que metabolizan drogas y sistemas de transporte de drogas: Lapatinib inhibe CYP3A4 in vitro a concentraciones clínicamente relevantes. La coadministración de LAPATINIB con midazolam administrado oralmente resultó en un 45%, aproximadamente, de aumento en el ABC de midazolam. No hubo un incremento significativo en el ABC cuando midazolam fue dosificado por vía intravenosa. Debe tenerse cuidado y considerarse la reducción de la dosis de la droga concomitante cuando se administra Lapatinib en forma concurrente con medicaciones, administradas oralmente, con ventanas terapéuticas estrechas que son sustratos de CYP3A4. Lapatinib inhibe CYP2C8 in vitro a concentraciones clínicamente relevantes. Debe tenerse cuidado cuando se administra LAPATINIB concomitantemente con medicamentos con ventana terapéutica estrecha que son sustratos de CYP2C8. Lapatinib no inhibió significativamente las siguientes enzimas en los microsomas hepáticos humanos: Enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, y CYP2D6 o UGT in vitro, sin embargo, se desconoce el significado clínico. Lapatinib inhibe la glucoproteína-P humana in vitro a concentraciones clínicamente relevantes. La coadministración de LAPATINIB con digoxina administrada oralmente resultó en un incremento aproximado del 98% en el ABC de digoxina.

Si se administra LAPATINIB con drogas de ventana terapéutica estrecha que son sustratos de Pgp, debe tenerse cuidado.

Paclitaxel: En pacientes con cáncer que reciben LAPATINIB y el sustrato de CYP2C8 Paclitaxel, se incrementó un 23% la exposición sistémica (ABC) de Paclitaxel en 24 horas. En estudios clínicos se ha observado un incremento en la incidencia y severidad de la diarrea y neutropenia con esta combinación. Se debe tener cuidado si LAPATINIB es coadministrada con Paclitaxel.

Docetaxel: La coadministración de LAPATINIB con Docetaxel administrado intravenosamente no afecta significativamente el ABC o la $C_{m\acute{a}x}$ de ninguna de las sustancias activas. Sin embargo, se incrementó la ocurrencia de neutropenia inducida por Docetaxel.

Irinotecan: La coadministración de LAPATINIB con Irinotecan (cuando se administró como parte del régimen FOLFIRI) resultó en un incremento aproximado del 40% en el ABC de SN-38, metabolito activo de Irinotecan. Se desconoce el mecanismo preciso de esta interacción. Debe tenerse cuidado si se coadministra LAPATINIB con Irinotecan.

El tratamiento previo con un inhibidor de la bomba de protones (esomeprazol) disminuyó la exposición de Lapatinib en un promedio del 27% (rango: 6% a 49%). Este efecto disminuye con el aumento de la edad desde aproximadamente 40 a 60 años. Entonces, debe tenerse cuidado cuando LAPATINIB es administrado en pacientes con tratamiento previo con inhibidores de la bomba de protones.

Interacciona con alimentos y bebidas:

La biodisponibilidad de Lapatinib aumenta hasta 4 veces por los alimentos, dependiendo por ejemplo del contenido de 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.

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.

Drogas que inhiben o inducen las enzimas del citocromo P450 3A4:

Lapatinib experimenta un metabolismo extensivo por CYP3A4, y la administración concomitante de potentes inhibidores o inductores de CYP3A4 alteran las concentraciones de Lapatinib de un modo significativo (Ver Ketoconazol y Carbamazepina). Debe considerarse un ajuste de la dosis de Lapatinib para pacientes que deben recibir en forma concomitante inhibidores potentes o inductores potentes de las enzimas de CYP3A4. (Ver **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION – Pautas para la modificación de la dosis**).

Ketoconazol: En sujetos sanos que reciben Ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4, a 200 mg dos veces por día durante 7 días, la exposición sistémica (ABC) a Lapatinib aumentó hasta aproximadamente 3,6 veces con respecto al control y la vida media aumentó hasta 1,7 veces con respecto al control.

Carbamazepina: En sujetos sanos que recibieron el inductor de CYP3A4 carbamazepina a 100 mg dos

Miriam Patricia Juárez
Aprobada

LORENA M. DURANTE
Farmacéutica
Directora Técnica
Página 11 de 15

veces por día durante 3 días y 200 mg dos veces por día durante 17 días, la exposición sistémica (ABC) a Lapatinib se redujo aproximadamente 72%.

Drogas que inhiben los sistemas de transporte de drogas:

Lapatinib es un sustrato del transportador de flujo de glucoproteína-P (Pgp, ABCB1). Si se administra LAPATINIB con medicamentos que inhiben Pgp, es probable que ocurra un aumento en las concentraciones de Lapatinib, y debe tenerse cuidado.

Otros agentes quimioterápicos:

En un estudio separado, la administración concomitante de Lapatinib con Capecitabina no alteró significativamente la farmacocinética de ninguno de los agentes (o los metabolitos de Capecitabina).

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo:

LAPATINIB puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En un estudio donde se administró Lapatinib a ratas preñadas durante la organogénesis y hasta la lactancia, a una dosis de 120 mg/kg/día (aproximadamente 6,4 veces la exposición clínica humana basada en el ABC), el 91% de las crías había muerto alrededor del cuarto día después del nacimiento, mientras que el 34% de las crías con el régimen de 60 mg/kg/día nacieron muertas. La dosis más alta sin efecto para este estudio fue de 20 mg/kg/día (aproximadamente igual a la exposición clínica en humanos basada en el ABC). Se estudió Lapatinib para determinar los efectos en el desarrollo embrio-fetal en conejas y ratas preñadas que recibieron dosis orales de 30, 60, y 120 mg/kg/día. No se observaron efectos teratogénicos; sin embargo, ocurrieron anomalías menores (arteria umbilical del lado izquierdo, costilla cervical y osificación precoz) en las ratas con la dosis tóxica para la madre de 120 mg/kg/día (aproximadamente 6,4 veces la exposición clínica para los humanos basada en el ABC). En los conejos, Lapatinib se asoció con toxicidad materna a 60 y 120 mg/kg/día (aproximadamente 0,07 y 0,2 veces la exposición clínica para los humanos, respectivamente, basada en el ABC) y abortos a 120 mg/kg/día. La toxicidad materna se asoció con una reducción del peso corporal fetal y variaciones esqueléticas menores.

No hay estudios adecuados y bien controlados con LAPATINIB en mujeres embarazadas. Debe aconsejarse a las mujeres que no queden embarazadas mientras toman Lapatinib se usa este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, ésta debe estar informada del potencial daño para el feto.

Lactancia:

Se desconoce si Lapatinib se excreta en la leche materna. Dado que muchas drogas se excretan en la leche materna y debido al potencial de generar reacciones adversas serias en bebés lactantes a causa de Lapatinib debe tomarse la decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Uso en pediatría:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Lapatinib en menores de 18 años.

Uso geriátrico:

En estudios clínicos de LAPATINIB en combinación con Capecitabina, del número total de pacientes con cáncer metastásico de mama (N=198), 17% fueron de 65 años de edad en adelante, y 1% fueron de 75 años de edad en adelante. Del total de pacientes con cáncer de mama metastásico ErbB2 positivo, receptor hormonal positivo, en estudios clínicos de LAPATINIB en combinación con Letrozol (N=642), 44% fueron mayores de 65 años de edad, y 12% fueron mayores de 75 años de edad. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia de la combinación de Lapatinib y Capecitabina entre estos sujetos y sujetos más jóvenes, y otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de mayor o menor edad, aunque no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunos individuos de mayor edad.

Insuficiencia renal:

No se ha estudiado específicamente la farmacocinética de Lapatinib en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes sometidos a hemodiálisis. No existe experiencia con LAPATINIB en pacientes con insuficiencia renal severa. Sin embargo, es improbable que la insuficiencia renal afecte la farmacocinética de Lapatinib dado que menos del 2% (Lapatinib y metabolitos) de una dosis administrada se elimina a través de los riñones.

RE-2023-95593772-APN-DTD#JGM

Miriam Patricia Juárez
Aprobada

LORENA M. DURANTE
Farmacéutica M.
Directora Técnica
Página 12 de 15

Insuficiencia hepática:

La farmacocinética de Lapatinib se examinó en sujetos con insuficiencia hepática moderada (n=8) o severa (n=4) y en 8 sujetos control sanos. La exposición sistémica (ABC) a Lapatinib luego de una dosis única oral de 100 mg aumentó aproximadamente 14% y 63% en sujetos con insuficiencia hepática moderada y severa, respectivamente. La administración de LAPATINIB en pacientes con insuficiencia hepática severa debe realizarse con cuidado debido a una mayor exposición a la droga. Debe considerarse una reducción de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes que presentan hepatotoxicidad severa durante el tratamiento, LAPATINIB debe discontinuarse y no debe reiniciarse el tratamiento (Ver Dosificación - Pautas para modificación de la dosis y Advertencias).

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, DETERIORO DE LA FERTILIDAD:

En estudios de carcinogenicidad con Lapatinib oral, se observaron lesiones severas de la piel a las más altas dosis testeadas, las cuales produjeron exposiciones en base al ABC de hasta 2 veces en ratones y ratas machos, y hasta 15 veces en ratas hembra, comparado con la administración en humanos 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 nódulos linfáticos mesentéricos fue mayor en algunos grupos que en los grupos control, pero estuvo dentro del rango establecido. También hubo un incremento del infarto renal y necrosis papilar en ratas hembras con exposiciones de 7 y 10 veces comparado con la administración en humanos de 1250 mg de Lapatinib una vez al día. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en humanos.

Lapatinib no resulto clastogénico ni mutagénico en el ensayo de aberración cromosómica de ovario de hámster chino, ensayo de mutagénesis microbiana (ames), ensayo de aberración cromosómica en linfocitos humanos o en ensayos de aberración cromosómica en médula ósea de rata in vivo a dosis únicas de hasta 2.000 mg/Kg. Sin embargo, una impureza del en el producto farmacológico (de hasta 4 ppm u 8 mcg/día) resulto genotóxica cuando se evaluó sola en ambos ensayos, in vivo e in vitro.

No se observaron efectos sobre el apareamiento de machos y hembras o sobre la fertilidad a dosis de hasta 120mg/Kg/día en la hembra y 180 mg/Kg/día en los machos (aproximadamente 6,4 veces y 2,6 veces la exposición clínica esperada para humanos basada en el ABC, respectivamente). Se desconoce el efecto de Lapatinib sobre la fertilidad humana. Sin embargo, cuando las ratas hembras recibieron dosis orales de Lapatinib durante la reproducción y durante los primeros 6 días de gestación, se observó una reducción significativa del número de fetos vivos a 120 mg/Kg/día y en los pesos corporales de los fetos a mayor o igual de 60 mg/Kg/día (aproximadamente 6,4 y 3,3 veces la exposición clínica esperada para humanos basada en el ABC, respectivamente).

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.

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 acusó 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 gravedad con los notificados en el programa clínico de lapatinib (ver sección toxicidad cardíaca). Estos datos proceden del estudio pivotal donde 149 pacientes fueron expuestos a esta combinación.

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

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

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

Miriam Patricia Juárez
Aprobada

LORENA M. DURANTE
Página 13 de 13
Directora Técnica

Tabla de reacciones adversas:

Trastornos del sistema inmunológico
Raras: reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Muy frecuente: anorexia
Trastornos psiquiátricos
Muy frecuente: insomnio ^a
Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: cefalea ^b
Frecuentes: cefalea ^a
Trastornos cardíacos
Frecuentes: fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuido
Frecuente no conocida: arritmias ventriculares/Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma
Trastornos vasculares
Muy frecuentes. sofocos ^b
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Muy frecuentes: epistaxia ^b , tos ^b , disnea ^b
Poco frecuente: enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis
Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes: diarrea que puede llevar a deshidratación, náuseas, vómitos, dispepsia ^a , estomatitis ^a , estreñimiento ^a , dolor abdominal ^a
Frecuentes: estreñimiento ^b
Trastornos hepato biliares
Frecuentes: hiperbilirrubinemia, hepatotoxicidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Muy frecuentes: erupción (incluyendo dermatitis acneiforme), piel seca ^{ab} , eritrodisestesia palmar-plantar ^a , alopecia ^b , prurito ^b
Frecuente: trastornos en las uñas, incluyendo paroniquia.
Frecuencia no conocida: reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos músculo esquelético y del tejido conjuntivo
Muy frecuentes: dolor en las extremidades ^{ab} , dolor de espalda ^{ab} , artralgia ^b
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Muy frecuentes: fatiga, inflamación de la mucosa ^a , astenia ^b

^a Estos efectos adversos fueron observados cuando lapatinib se administró en combinación con capecitabina

^b Estos efectos adversos fueron observados cuando lapatinib se administró en combinación con letrozol

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reducciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo: Debido al potencial de toxicidad cardíaca con inhibidores de ErbB2, se monitoreó la FEVI en estudios clínicos a intervalos aproximados de 8 semanas. Las reducciones de FEVI se definieron como signos o síntomas de deterioro de la función cardíaca del ventrículo izquierdo que son \geq Grado 3 (NCI CTCAE), o una reducción $\geq 20\%$ en la fracción de eyección cardíaca del ventrículo izquierdo con relación al nivel basal que se encuentra por debajo del límite institucional normal. Entre los 198 pacientes que recibieron el tratamiento combinado de LAPATINIB /Capecitabina, 3 experimentaron reacciones adversas de FEVI Grado 2 y uno Grado 3 (NCI CTC 3.0) (Ver Advertencias - Reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo). Entre los 654 pacientes que recibieron el tratamiento combinado de LAPATINIB /Letrozol, 26 pacientes experimentaron reacciones adversas de FEVI Grado 1 o 2 y seis pacientes Grado 3 o 4.

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. Sin embargo, se han notificado algunos casos de insuficiencia renal aguda como consecuencia de una deshidratación grave debida a la diarrea.

Hepatotoxicidad: Lapatinib ha sido asociado con hepatotoxicidad (Ver Advertencias y precauciones)

Miriam Patricia Juárez
Aprobada

LORENA M. DURANTE
Farmacéutica
Directora Técnica
Página 14 de 15

Enfermedad pulmonar intersticial/Neumonitis: Lapatinib ha sido asociado con enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis en monoterapia o en combinación con otros quimioterápicos (Ver Advertencias y precauciones).

Trastornos hepato biliares: Poco comunes: Hiperbilirrubinemia, hepatotoxicidad.

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos: Se observaron comúnmente trastornos de las uñas incluyendo paroniquia.

Trastornos del Sistema Inmune: Raramente se observaron reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis (Ver Contraindicaciones).

Experiencia post-comercialización: Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso de LAPATINIB post-aprobación. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar realmente su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición del medicamento.

Trastornos del sistema inmune: Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis (Ver Contraindicaciones).

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Trastornos de las uñas incluyendo paroniquia.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No hay un antídoto conocido para la sobredosis de Lapatinib La dosis oral máxima de Lapatinib que se ha administrado en ensayos clínicos es de 1.800 mg una vez por día. La ingesta más frecuente de LAPATINIB podría resultar en concentraciones séricas que exceden aquellas observadas en estudios clínicos y podrían generar un aumento de la toxicidad. Por consiguiente, la dosis omitida no debe reemplazarse y debe reanudarse la dosificación con la siguiente dosis diaria programada. En pacientes tratados con LAPATINIB se han reportado casos de sobredosis asintomáticos y sintomáticos. Los síntomas observados incluyen los eventos adversos conocidos asociados con LAPATINIB (Ver Reacciones adversas) y en algunos casos dolor de cuero cabelludo, taquicardia sinusal (con ECG normal) y/o inflamación de la mucosa. Dado que Lapatinib no se excreta significativamente por vía renal y se une altamente a las proteínas plasmáticas, no se espera que la hemodiálisis sea un método efectivo para aumentar la eliminación de Lapatinib. Su manejo posterior debe ser según recomendación clínica. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777 - Opcativamente a otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIONES

NOTISTIR se presenta en envase por 140 comprimidos recubiertos.

MODO DE CONSERVACIÓN

se aconseja conservar el producto en su envase original en sitio al abrigo de la luz, seco y entre 15° a 30°C.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Elaborado en Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina.
Virgilio 844/856, C.A.B.A., Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Farm. Lorena Durante
Laboratorios Aspen SA - Remedios 3439- 1407 C.A.B.A.
Certificado N° 58.606

Miriam Patricia Juárez
Apostrada

RE-2023-95593772-APN-DTD#JGM

LORENA M. DURANTE
Farmacéutica M.N. 43.291
Página 15 de 15



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-51678071- ASPEN - Prospectos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.09.04 11:37:11 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.09.04 11:37:12 -03:00