



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 6375

BUENOS AIRES, 23 OCT 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009267-13-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TYKERB / LAPATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 250 mg, aprobada por Certificado N° 53.860.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

1.04

Q
H



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 6375

Que a fojas 446 obra el informe técnico favorable del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada TYKERB / LAPATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 250 mg, aprobada por Certificado N° 53.860 y Disposición N° 3454/07, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 286 a 336.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3454/07 los prospectos autorizados por las fojas 286 a 302, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° **6375**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.860 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009267-13-9

DISPOSICIÓN N° **6375**

js


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**6375** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.860 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TYKERB / LAPATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 250 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3454/07.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007772-07-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 7134/11.-	Prospectos de fs. 286 a 336, corresponde desglosar de fs. 286 a 302.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de

Handwritten initials: HSA, H



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Autorización N° 53.860 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días..... 23 OCT 2013....., del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-009267-13-9

DISPOSICIÓN N° **6375**

js

9

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

MCA

6375



TYKERB®
LAPATINIB 250 mg
 Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Inglesa

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:Cada comprimido de **TYKERB® 250 mg** contiene:

Ditosilato de Lapatinib Monohidrato 405,0 mg (equivalente a 250 mg de Lapatinib); Celulosa microcristalina 387,0 mg; Povidona K30 58,5 mg; Glicolato sódico de almidón (tipo A) 40,5 mg; Estearato de magnesio 9,0 mg; Opadry amarillo (YS-1-12524-A) 27 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, inhibidores de la protein kinasa, (Código ATC: L01XE07).

INDICACIONES:

TYKERB® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama, cuyos tumores sobreexpresan HER2 (ErbB2);

- en combinación con capecitabina, en pacientes con enfermedad avanzada o metastásica que ha progresado tras haber recibido tratamiento previo, que debe haber incluido antraciclinas y taxanos y tratamiento con trastuzumab en enfermedad metastásica (Ver Farmacología Clínica).
- en combinación con trastuzumab en pacientes con enfermedad metastásica y receptor hormonal negativo que ha progresado a terapia(s) previa(s) con trastuzumab en combinación con quimioterapia (Ver Farmacología Clínica).
- en combinación con un inhibidor de aromatasa en mujeres posmenopáusicas que padecen enfermedad metastásica con receptores hormonales positivos, para las cuales la quimioterapia no es adecuada. Las pacientes incluidas en el estudio de registro no fueron tratadas previamente con trastuzumab o un inhibidor de aromatasa (Ver Farmacología Clínica). 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.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA:**Mecanismo de acción:**

Lapatinib, una 4-anilinoquinazolina, es un inhibidor de los dominios intracelulares tirosin kinasa de los receptores EGFR (ErbB1) y HER2 (ErbB2) (valores estimados de K_i^{app} de 3nM y 13nM, respectivamente) con una velocidad de eliminación lenta desde estos receptores (vida media mayor que o igual a 300 minutos). Lapatinib inhibe el crecimiento de células tumorales dirigido por ErbB *in vitro* y en varios modelos en animales.

La combinación de lapatinib y trastuzumab puede presentar mecanismos de acción complementarios y la posibilidad de que no se solapen mecanismos de resistencia. Los efectos inhibidores del crecimiento 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.

Estudios Clínicos:**Eficacia clínica y seguridad**

Los datos muestran que en algunos ámbitos **TYKERB®** es menos eficaz que los regímenes de tratamiento con trastuzumab.

MOA

6375



Tratamiento combinado de TYKERB® con capecitabina

Se evaluó la eficacia y seguridad de TYKERB® 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 TYKERB® se evaluó la FEVI en todas las pacientes (utilizando ecocardiograma [ECG] o escáner MUGA [multi gated acquisition scan, por sus siglas en inglés]) 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 TYKERB®, 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 TYKERB® 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). El criterio de valoración 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 fue el interrumpido en base a los resultados de un análisis intermedio preespecificado que mostró una mejora en TTP para pacientes que recibieron TYKERB® más capecitabina. Se incluyeron 75 pacientes más en el estudio en el tiempo que transcurrió entre el análisis intermedio y el final del reclutamiento. En la Tabla 1 se muestra el análisis del investigador sobre los datos al finalizar el reclutamiento.

Tabla 1. Datos del tiempo hasta la progresión del estudio EGF100151 (TYKERB®/capecitabina)

	Evaluación por el investigador	
	TYKERB® (1.250 mg/día) + capecitabina (2.000 mg/m ² /día, días 1-14 de un ciclo de 21 días) (N = 198)	Capecitabina (2.500 mg/ m ² /día, días 1-14 de un ciclo de 21 días) (N = 201)
Número de acontecimientos de TTP	121	126
Mediana de TTP, semanas	23,9	18,3
Hazard Ratio (cociente de riesgo)	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 TYKERB® 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 actualizados a fecha 28 de septiembre de 2007.

1.078

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA ARCAVA GARRALDA
 CO - DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 18478



Tabla 2 .Datos de sobrevida global del estudio EGF100151 (TYKERB® / capecitabina)

	TYKERB® (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
Hazard Ratio (cociente de riesgo)	0,9	
(IC 95 %)	(0,71; 1,12)	
Valor de p	0,3	

En el brazo de la combinación hubo 4 (2%) progresiones en sistema nervioso central, en comparación con 13 (6%) progresiones en el brazo de capecitabina sola.

Se dispone de datos de eficacia y seguridad de TYKERB® en combinación con capecitabina frente a trastuzumab en combinación con capecitabina. En un estudio aleatorizado Fase III (EGF111438) (N = 540) realizado en mujeres con cáncer de mama metastásico que sobreexpresan HER2, se comparó el efecto de los dos tratamientos sobre la incidencia de cáncer en el sistema nervioso central (SNC) como lugar de la primera recaída. Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir TYKERB® 1.250 mg una vez al día (sin interrupción) más capecitabina (2.000 mg/m²/día, durante los días 1-14, de ciclos de 21 días), o trastuzumab (dosis inicial de 8 mg/kg seguido de perfusiones de 6 mg/kg cada tres semanas) más capecitabina (2.500 mg/m²/día, durante los días 1-14 en ciclos de 21 días). La aleatorización se estratificó por tratamiento previo con trastuzumab y número de tratamientos previos para enfermedad metastásica. El estudio se interrumpió debido a que el análisis intermedio (N = 475) mostró una baja incidencia de eventos en el sistema nervioso central (SNC) y una eficacia superior en el brazo de trastuzumab más capecitabina en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global (ver los resultados del análisis final en la Tabla 3).

En el brazo de TYKERB® más capecitabina, 8 pacientes (3,2 %) experimentaron cáncer en el sistema nervioso central (SNC) como lugar de la primera progresión en comparación con los 12 pacientes (4,8 %) en el brazo de trastuzumab más capecitabina.

Tabla 3 Análisis de la Sobrevida Libre de Progresión (SLP) evaluada por el investigador y Sobrevida Global (SG)

MAR

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA ARCAJA GARRALDA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 15478

6375



	Evaluación de la SLP por el investigador		Sobrevida Global	
	TYKERB® (1.250 mg/día) + capecitabina (2.000 mg/m ² /día, días 1-14 de un ciclo de 21 días)	Trastuzumab (dosis inicial de 8mg/kg seguido de perfusiones de 6mg/kg cada 3 semanas) + capecitabina (2.500 mg/m ² /día, días 1-14 de un ciclo de 21 días)	TYKERB® (1.250 mg/día) + capecitabina (2.000 mg/m ² /día, días 1-14 de un ciclo de 21 días)	Trastuzumab (dosis inicial de 8 mg/kg seguido de perfusiones de 6 mg/kg cada 3 semanas) + capecitabina (2.500 mg/m ² /día, días 1-14 de un ciclo de 21 días)
Población ITT				
N	271	269	271	269
Número (%) con eventos ¹	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
Estimación Kaplan-Meier, meses^a				
Mediana (IC 95 %)	6,6 (5,7; 8,1)	8,0 (6,1; 8,9)	22,7 (19,5; -)	27,3 (23,7; -)
Hazard ratio (cociente de riesgo) estratificado^b				
HR (IC 95 %)	1,30 (1,04; 1,64)		1,34 (0,95; 1,90)	
p-value	0,021		0,095	
Sujetos que han recibido tratamiento previo con trastuzumab*				
N	167	159	167	159
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)	
Sujetos que no han recibido tratamiento previo con trastuzumab*				
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)	

IC = intervalo de confianza

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.

b. Pico estimado para el hazard ratio del tratamiento, <1 indica menor riesgo para TYKERB® más capecitabina comparado con Trastuzumab más capecitabina.

1. Evento de de SLP es progresión de la enfermedad o muerte y evento de SG es muerte por cualquier causa.

2. NE = no se alcanzó la mediana

* Análisis post hoc

Tratamiento combinado con TYKERB® y trastuzumab

La eficacia y seguridad de lapatinib en combinación con trastuzumab en cáncer de mama metastásico fue evaluada en un estudio 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, los investigadores debían notificar que las pacientes habían experimentado progresión de su enfermedad metastásica con el último ciclo de tratamiento con trastuzumab. La mediana del número de

407

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA ARCAJA GARRALDA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 15478

6375



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 objetiva 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 sobrevida libre de progresión (SLP) y las variables secundarias, la tasa de respuesta y la sobrevida 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 sobrevida libre de progresión y sobrevida global (TYKERB®/ 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 (Cociente de riesgo) (IC 95 %)	0,73 (0,57; 0,93)	
P value	0,008	
Tasa de respuesta % (IC 95 %)	10,3 (5,9; 16,4)	6,9 (3,4; 12,3)
Muertes	105	113
Mediana Sobrevida global ¹ , 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)	
P value	0,026	

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

¹Kaplan-Meier estimaciones

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

	Mediana de 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 TYKERB® y letrozol

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

El estudio Fase III (EGF30008) 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 (diciembre 2003 – diciembre 2006) es anterior a la aprobación de trastuzumab en combinación con un inhibidor de aromatasa. 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

MSA

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA ARCAJA GARRALDA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 15478

6375



aromatasa, y aproximadamente la mitad habían recibido tamoxifeno.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 2,5 mg de letrozol una vez al día más **TYKERB**[®] 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 pre-especificada 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 **TYKERB**[®] 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 **TYKERB**[®] en comparación con letrozol más placebo (Ver Tabla 6).

Tabla 6. Datos de sobrevida libre de progresión (SLP) del estudio EGF30008 (**TYKERB**[®]/letrozol)

	Población con sobreexpresión HER2		Población con HER2-Negativo	
	N = 111	N = 108	N = 478	N = 474
	TYKERB [®] 1500 mg / día + Letrozol 2,5 mg /día	Letrozol 2.5 mg /día + placebo	TYKERB [®] 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 (Cociente de riesgo)	0,71 (0,53; 0,96)		0,90 (0,77; 1,05)	
Valor de P	0,019		0,188	
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 de 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 de P	0,003		0,199	

IC= intervalo de confianza

Sobreexpresión de HER2 = 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, los datos de sobrevida global no estaban desarrollados y no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento (combinación de **TYKERB**[®] + letrozol HR = 0,77 [IC 95 % IC 0,52 - 1,14] p = 0,185). Sin embargo, no hubo efectos negativos sobre la supervivencia global.

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 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Farmacocinética).

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con **TYKERB**[®] en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento del cáncer de mama (Ver Posología y modo de administración para consultar la

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA ARCAYA GARRALDA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 15478

1000

6375



información sobre el uso en población pediátrica).

Farmacocinética:

Absorción

Se desconoce la biodisponibilidad absoluta tras la administración oral de lapatinib, pero es incompleta y variable (aproximadamente un 70 % de coeficiente de variación en el ABC). 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 ($C_{m\acute{a}x}$) 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 $C_{m\acute{a}x}$ de 2,43 (76 %) $\mu\text{g/ml}$ y valores de ABC 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 ABC de lapatinib fueron aproximadamente 3 y 4 veces mayores ($C_{m\acute{a}x}$ 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 ABC 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 vida media 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 vida media 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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA ARCAJA GARRALDA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 15478

1472

6375



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 (ABC) a lapatinib después de una dosis única oral de 100 mg, aumentó aproximadamente un 56 % y 85 % en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, respectivamente. La administración de lapatinib en pacientes con insuficiencia hepática debe realizarse con precaución (Ver Posología y Modo de administración y Advertencias y Precauciones).

POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

El tratamiento con **TYKERB**[®] sólo debe ser iniciado por un médico experimentado en la administración de medicamentos antineoplásicos.

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 **TYKERB**[®]/capecitabina

La dosis recomendada de **TYKERB**[®] 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 Farmacología clínica y Estudios clínicos). Capecitabina debe tomarse con alimentos o dentro de los 30 minutos siguientes a una comida. Se debe consultar la información de prescribir de capecitabina.

Posología de la combinación **TYKERB**[®]/trastuzumab

La dosis recomendada de **TYKERB**[®] 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 Farmacología clínica y Estudios clínicos). Se debe consultar la información de prescribir de trastuzumab.

Posología de la combinación **TYKERB**[®]/inhibidor de aromatasa

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

Para ver los detalles de dosificación de esta combinación, se debe consultar la información de prescribir del inhibidor de aromatasa.

Retraso de dosis y reducción de dosis

Eventos cardiacos

Se debe interrumpir el tratamiento con **TYKERB**[®] 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 Eventos Adversos del National Cancer Institute (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés) o si su FEVI está por debajo del límite inferior de los valores normales establecidos (Ver Advertencias y Precauciones). Se puede reiniciar el tratamiento con **TYKERB**[®] 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 aromatasa) después de un mínimo de 2 semanas si la FEVI vuelve a valores normales y la paciente está asintomática.

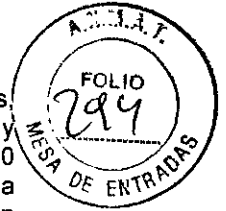
Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Debe interrumpirse el tratamiento con **TYKERB**[®] en las pacientes que experimenten síntomas pulmonares de grado 3 o superior, según los criterios NCI CTCAE (Ver Advertencias y Precauciones).

Diarrea

Se debe interrumpir el tratamiento con **TYKERB**[®] 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 o 2 si presentan complicaciones (calambres abdominales de moderados a graves, náuseas o

hca



vómitos de grado 2 o mayores según el NCI CTCAE, disminución del estado funcional, fiebre, sepsis, neutropenia, sangrado o deshidratación clínicamente evidentes) (Ver Advertencias y Precauciones y Reacciones adversas). **TYKERB**[®] se puede reiniciar 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 **TYKERB**[®] en pacientes con diarrea de grado 4 según el NCI CTCAE.

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 **TYKERB**[®]. 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 **TYKERB**[®] 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 **TYKERB**[®] en esta población (Ver Farmacocinética).

Insuficiencia hepática

El tratamiento con **TYKERB**[®] se debe interrumpir cuando se observen cambios graves en la función hepática y no se debe reiniciar (Ver Advertencias y Precauciones).

Debe tenerse precaución con la administración de **TYKERB**[®] 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 recomendar un ajuste de dosis (Ver Farmacocinética).

Pacientes de edad avanzada

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

En los ensayos clínicos en Fase III de **TYKERB**[®] 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 de la combinación de **TYKERB**[®] y letrozol entre estos pacientes y los pacientes $<$ 65 años.

Población pediátrica

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

Forma de administración

La dosis diaria de **TYKERB**[®] no se debe dividir. **TYKERB**[®] 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 **TYKERB**[®] en relación a la ingesta de alimentos, por ejemplo, tomar siempre **TYKERB**[®] una hora antes de la comida (Ver 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).

Consulte en la información de prescribir de los medicamentos que se administran con **TYKERB**[®] para ver los detalles relevantes de su posología, incluyendo las reducciones de dosis, contraindicaciones e información de seguridad.

6375

**CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula cualitativa.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**Toxicidad cardiaca**

Se ha asociado lapatinib con casos de disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (Ver Reacciones Adversas). No se ha estudiado lapatinib en pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática. Se debe tener precaución si se administra **TYKERB®** 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 **TYKERB®** se debe analizar la función cardiaca, incluyendo la prueba de FEVI, en todas las pacientes para asegurar que presentan unos valores iniciales de FEVI dentro de los 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 cardiaca. Se han notificado casos mortales, aunque la causa de las muertes es incierta. En estudios del programa de desarrollo clínico de lapatinib, se han notificado eventos cardiacos 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 pivotal donde se administró lapatinib en combinación con trastuzumab en pacientes con enfermedad metastásica, la incidencia de eventos cardiacos incluyendo disminuciones de la FEVI fue mayor con la combinación (7 %) en comparación con el brazo de lapatinib en monoterapia (2 %). Los eventos cardiacos 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 **TYKERB®** 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 para medir el intervalo QT antes de la administración de **TYKERB®** y a lo largo de todo el tratamiento.

Enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis

Se ha asociado lapatinib con caso 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 la utilización de **TYKERB®** 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 **TYKERB®** 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 **TYKERB®**. En un estudio clínico aleatorizado a gran escala (N = 1.194) de **TYKERB®** en monoterapia, la frecuencia acumulada de daño hepático grave (ALT > 5 veces el límite

hca

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA ARCAJA GARRALDA
 CG - DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 15478

6375



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 Hispánica, 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 **TYKERB**[®] a pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (Ver Posología y modo de administración y Farmacocinética).

Se recomienda tener precaución si se prescribe **TYKERB**[®] a pacientes con insuficiencia renal grave (Ver Posología y modo de administración y Farmacocinética).

Diarrea

Durante el tratamiento con **TYKERB**[®] se han notificado episodios de diarrea, incluyendo diarrea grave (Ver Reacciones Adversas). La diarrea puede poner en riesgo la vida si va acompañada de 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 **TYKERB**[®], 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 **TYKERB**[®] 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 la pauta intestinal y otros síntomas (ej. 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 medir los recuentos de neutrófilos y controlar 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 o 4), y la interrupción o suspensión del tratamiento con **TYKERB**[®] (Ver Posología y modo de administración – retraso de dosis y reducción de dosis – diarrea).

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 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 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Se debe evitar tomar zumo de pomelo durante el tratamiento con **TYKERB**[®] (Ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Se debe evitar la administración concomitante de **TYKERB**[®] con medicamentos de estrecho margen terapéutico, administrados por vía oral, que sean sustrato de CYP3A4 y/o CYP2C8 (Ver 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 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

INTERACCIONES

Interacciones 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 vida media aumentó 1,7 veces. Se debe evitar la administración concomitante de **TYKERB**[®] con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ej. ritonavir, saquinavir, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodona). La administración

MOR

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA ARCAÑA GARRALDA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 15478

6375



concomitante de **TYKERB**[®] 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 **TYKERB**[®] 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 **TYKERB**[®] 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 **TYKERB**[®] 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 Precauciones y Farmacocinética).

Lapatinib a concentraciones clínicamente relevantes inhibe CYP2C8 *in vitro*. Se debe evitar la administración concomitante de **TYKERB**[®] y medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos de CYP2C8 (por ej. repaglinida) (Ver Advertencias y Precauciones 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 ABC o a la $C_{m\acute{a}x}$ de ninguna de las sustancias activas. Sin embargo, aumentó la incidencia de neutropenia inducida por docetaxel.

La administración concomitante de **TYKERB**[®] con irinotecan (cuando se administra como parte del régimen FOLFIRI) provocó un aumento del 40% en el ABC 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 **TYKERB**[®] 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 ABC 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 **TYKERB**[®] con capecitabina, letrozol o trastuzumab no alteró significativamente la farmacocinética de estos medicamentos (o los metabolitos de capecitabina) o lapatinib.

Moa

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA ARCAYA GARRALDA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 15478

6375



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 Posología y modo de administración y Farmacocinética)

El zumo de pomelo puede inhibir el CYP3A4 en la pared intestinal y aumentar la biodisponibilidad de lapatinib, por tanto debe evitarse durante el tratamiento con **TYKERB®**.

Uso en poblaciones específicas:

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 quedarse embarazadas durante el tratamiento con **TYKERB®**.

Embarazo

No hay datos adecuados del uso de **TYKERB®** en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (Ver Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

No se debe utilizar **TYKERB®** durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

No se ha establecido la seguridad del uso de **TYKERB®** 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 **TYKERB®**.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el uso de **TYKERB®** en mujeres en edad fértil

CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, DETERIORO DE LA FERTILIDAD:

Se estudió lapatinib en ratas y conejas en periodo de gestación que recibieron 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 se observaron anomalías menores (arteria umbilical del lado izquierdo, costilla cervical y osificación precoz). En conejos, lapatinib se asoció con toxicidad materna a dosis de 60 y 120 mg/kg/día (8 % y 23 % de la exposición clínica esperada en humanos, respectivamente) 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 sobrevivencia 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 ABC, 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.

M02

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA ARCAYA GARRALDA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 15478



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.

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 Farmacología clínica).

Las reacciones adversas más frecuentes (>25%) durante el tratamiento con lapatinib fueron eventos gastrointestinales (como diarrea, náuseas y vómitos) y erupción cutánea. 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 cardiaca, pero estos eventos fueron comparables en naturaleza y en gravedad con los notificados en el programa clínico de lapatinib (Ver Advertencias y Precauciones- toxicidad cardiaca). 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 (≥1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 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.

Tabla de reacciones adversas

Trastornos del sistema inmunológico	
Raras	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis (Ver Contraindicaciones)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Muy frecuentes	Anorexia
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes	Insomnio*
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea†
Frecuente	Cefalea*
Trastornos cardiacos	

Mora

*GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA ARAYA GARRALDA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 15478*

6375



Frecuentes	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida (Ver Posología y modo de administración – reducción de dosis – eventos cardíacos y Advertencias y Precauciones).
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Sofocos†
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Epistaxis†, tos†, disnea†.
Poco frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis.
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Diarrea, que puede conducir a deshidratación (Ver Posología y modo de administración – retraso de dosis y reducción de dosis – otras toxicidades y Advertencias y Precauciones), náusea, vómitos, dispepsia*, estomatitis*, estreñimiento*, dolor abdominal*.
Frecuentes	Estreñimiento†
Trastornos hepato biliares	
Frecuentes	Hiperbilirrubinemia, hepatotoxicidad (Ver Advertencias y precauciones).
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Erupción (incluyendo dermatitis acneiforme) (Ver Posología y modo de administración – retraso de dosis y reducción de dosis – otras toxicidades), piel seca*†, eritrodisestesia palmar-plantar*, alopecia†, prurito†.
Frecuentes	Trastornos en las uñas, incluyendo paroniquia.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Dolor en las extremidades*†, dolor de espalda*†, artralgia†.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Fatiga, inflamación de la mucosa*, astenia†.

*Estos efectos adversos fueron observados cuando lapatinib se administró en combinación con capecitabina.

† 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 sintomáticas de la FEVI 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 sola. 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

MST

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA BACAY GARRALDA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 15478

6375



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 y Precauciones).

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 sección 4.4). Sin embargo, se han notificado algunos casos de insuficiencia renal aguda secundaria por deshidratación grave debida a la diarrea.

Erupción cutánea

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 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 la portación de los alelos HLA DQA1*02:01 y DRB1*07:01. (Ver Advertencias y Precauciones)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a Dirección Médica GlaxoSmithKline Argentina S.A.- 4725-8900.

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 **TYKERB**[®] 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 **TYKERB**[®] (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 nacional de toxicología, cuando estén disponibles.

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.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA ARCAYA GARRALDA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 15478



6375

PRESENTACIÓN:

TYKERB® se presenta en envases con 70; 84; 140 y 150 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 53.860.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: Glaxo Operations UK Limited, Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Inglaterra.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

EMA SmPC - Agosto 2013.

Fecha de última revisión:

MCA

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GABALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478