

Lapanova

Lapatinib 250 mg

PROSPECTO MÉDICO

ESPECIFICACIONES TÉCNICAS

Medidas: 175 X 500 mm
Color: Negro
Material: Papel Celulosa 57 gr.

Sentido de la fibra: Indistinto.
Doblado: en 4 horizontal medida final doblado 31,3 x 175mm

PRM-LAP-02

LAPANOVA

LAPATINIB 250 mg (como Lapatinib Ditosilato Monohidrato 405 mg)

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene:		
Lapatinib (como Lapatinib Ditosilato Monohidrato 405 mg)	250 mg	Estearato de Magnesio 9,00 mg
Lapatinib (como Lapatinib Ditosilato Monohidrato 405 mg)	387,00 mg	OPADRY® 60,02 mg
Povidona K30	58,50 mg	
Almidón Glicolato Sódico	40,50 mg	*Compuesto por: Alcool Polivinílico parcialmente hidrolizado 24,38 mg, Dióxido de Titanio 15,00 mg, Polietilenglicol 3000 11,25 mg, Talc 5,30 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: L01XE07.

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

INDICACIONES Y USO

Indicaciones

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

No se dispone de datos sobre la eficacia de LAPATINIB en combinación con un inhibidor de la aromatasa frente a trastuzumab en combinación con un inhibidor de la aromatasa, para el tratamiento de esta población de pacientes.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de acción acción farmacológica

Lapatinib es un inhibidor de Proteína-Kinasa de la familia de la 4-anilinoquinazolina quina, con un mecanismo único de acción, ya que es un potente inhibidor selectivo y reversible de los dominios intracelulares de tirosina Kinasa, tanto del receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR (ErbB1) como del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 HER2/neu (ErbB2) (valores K^{mi} estimados de 3nM y 13nM, respectivamente), con una velocidad lenta de disociación de estos receptores (vida media de disociación mayor o igual a 300 minutos). Se descubrió que esta velocidad de disociación es menor que la de los otros inhibidores de 4-anilinoquinazolina quinasas existentes. Lapatinib inhibe el crecimiento celular tumoral dirigido por ErbB, tanto *in vitro* como en diversos modelos animales. Además de su actividad como agente único, se demostró un efecto aditivo en un estudio realizado *in vitro*, en el cual se utilizó la combinación de Lapatinib y 5-FU (el metabolito activo de la capecitabina) en los cuatro linajes celulares tumorales aneuploides. Se desconoce el significado clínico de esta información obtenida *in vitro*. La combinación de lapatinib y trastuzumab podría ofrecer modos de acción complementarios y posibles mecanismos de resistencia totalmente separados. Los efectos inhibidores del lapatinib en el crecimiento se evaluaron en líneas celulares acondicionadas con trastuzumab. El lapatinib conservaba una parte importante de su actividad contra líneas celulares de cáncer de mama con amplificación de HER2 seleccionadas por su crecimiento a largo plazo *in vitro* en un medio a base de trastuzumab, y ejerció un efecto sinérgico con el trastuzumab en estas líneas celulares. Estos hallazgos indican la ausencia de resistencia cruzada entre estos dos fármacos dirigidos contra el oncogén HER2/neu (ErbB2).

Las células de cáncer de mama hormonosensibles (con receptores de estrógeno [ER+], con receptores de progesterona [PgR+]) que coexpresen el HER2 tienden a ser resistentes a los tratamientos endocrinos conocidos. Las células de cáncer de mama hormonosensibles que inicialmente carecen de EGFR o HER2 producirán una regulación ascendente de estos receptores, a medida que el tumor adquiere resistencia al tratamiento endocrino. Varios ensayos aleatorizados en el cáncer de mama metastásico hormonosensibles indicaron que la acción al tratamiento endocrino de un inhibidor de la tirosina Kinasa del HER2 o del EGFR podría mejorar la supervivencia sin progresión del cáncer (SSP).

Farmacocinética

Absorción

Se desconoce la biodisponibilidad absoluta tras la administración oral de lapatinib, pero ésta es incompleta y variable (aproximadamente un 70 % de coeficiente de variación en el AUC). Las concentraciones séricas aparecen con un tiempo de la mediana del tiempo de 0,25 horas (intervalo de 0 a 1,5 horas). El pico de las concentraciones plasmáticas (C_{max}) de lapatinib se alcanza aproximadamente 4 horas después de la administración. La dosis diaria de 1.250 mg produce una mediana geométrica (coeficiente de variación) en el estado estacionario de unos valores de C_{max} de 2,43 (76 %) µg/ml y valores de AUC de 36,2 (76 %) µg/h.

La exposición sistémica a Lapatinib aumenta cuando se administra con alimentos. Los valores de AUC de Lapatinib fueron aproximadamente 3 y 4 veces mayores (C_{max} aproximadamente 2,5 y 3 veces mayores) cuando se administró con una comida baja en grasas (5 % de grasa [500 calorías]) o con una comida rica en grasas (50 % de grasa [1.000 calorías]) respectivamente, en comparación con la administración en ayunas. La exposición sistémica a lapatinib también se ve afectada por la hora de administración en relación con la ingesta de alimentos. Cuando Lapatinib se administró 1 hora después de ingerir una comida con bajo o alto contenido en grasas, los valores medios del AUC fueron aproximadamente 2 y 3 veces mayores respectivamente, en comparación con lapatinib administrado 1 hora antes de un desayuno bajo en grasas.

Distribución

Lapatinib se une altamente (más de un 99 %) a albúmina y a la glicoproteína ácida alfa-1. Los estudios *in vitro* indican que Lapatinib es un sustrato para los transportadores (BCRP, ABCG2) y P-glicoproteína (P-gp, ABCB1). Lapatinib también ha mostrado *in vitro* que inhibe la salida de transportadores, y también la captación hepática del transportador OATP1B1, a unas concentraciones clínicamente relevantes *in vitro* (los valores de C₅₀ fueron iguales a 2,3 µg/ml). No se conoce el significado clínico de estos efectos en la farmacocinética de otros medicamentos o la actividad farmacológica de otros agentes anticancerígenos.

Metabolismo

Lapatinib se metaboliza extensamente, principalmente por CYP3A4 y CYP3A5, con una contribución menor de CYP2C19 y CYP2C8, a una variedad de metabolitos oxidados, ninguno de los cuales representa más de un 14% de la dosis recuperada en las heces o el 10 % de las concentraciones de lapatinib en plasma. Lapatinib inhibe CYP3A (0,6 a 2,3 µg/ml) y CYP2C8 (0,3 µg/ml) *in vitro* a concentraciones clínicamente relevantes. Lapatinib no inhibió significativamente las siguientes enzimas en microsomas hepáticos humanos: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, y CYP2D6 o enzimas UGT (los valores de C₅₀ *in vitro* fueron mayores o iguales a 6,9 µg/ml).

Eliminación

La semivida de lapatinib media tras una dosis única, aumenta a medida que se aumenta la dosis. Sin embargo, con la dosis diaria de lapatinib se alcanza el estado estacionario en 6 ó 7 días, lo que indica una semivida efectiva de 24 horas. Lapatinib se elimina predominantemente mediante metabolismo por CYP3A4/5. La excreción biliar también puede contribuir a la eliminación. La principal ruta de excreción de lapatinib y sus metabolitos es las heces. La recuperación de lapatinib inalterado en las heces representa una mediana del 27 % (intervalo de 3 a 67 %) de una dosis oral. Menos del 2 % de la dosis oral administrada (como lapatinib y sus metabolitos) se excretó en la orina.

Pobleciones especiales

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de lapatinib se examinó en pacientes con insuficiencia hepática moderada (n = 8) o grave (n = 4) (escala de Child-Pugh de 7-9, o mayor de 9, respectivamente) y en 8 pacientes control sanos. La exposición sistémica (AUC) a lapatinib después de una dosis única oral de 100 mg, aumentó aproximadamente un 56 % y 85 % en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, respectivamente. La administración de lapatinib en pacientes con insuficiencia hepática debe realizarse con precaución. Lapatinib no fue clasificado como mutagénico o mutagénico que incluyó ensayo de aberración cromosómica en hamsters chinosis, test de Ames, ensayo de aberración cromosómica en linfocitos humanos y un ensayo *in vivo* de aberración cromosómica de médula ósea en ratas.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Forma de administración

LAPANOVA debe ser administrado por lo menos una hora antes o una hora después de una comida.
La dosis recomendada de LAPANOVA debe ser de una vez por día (los comprimidos deben ser administrados todos juntos a la vez).
La dosis diaria de LAPANOVA no se debe dividir.
Para minimizar la variabilidad individual de los pacientes, se debe estandarizar la administración de LAPANOVA en relación a la ingesta de alimentos, por ejemplo, tomar siempre LAPANOVA una hora antes de la comida.
Las dosis olvidadas no se deben reemplazar y se debe reanudar el tratamiento con la siguiente dosis diaria programada.

Dosis recomendada

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

Lapatinib en combinación con Capecitabina:

La dosis recomendada de LAPANOVA es 1.250 mg (cinco comprimidos) administrados por vía oral una vez al día los Días 1 a 14 de tratamiento, en forma continua, cada 21 días, en combinación con Capecitabina.
La dosis recomendada de Capecitabina es 2.000 mg/m²/día (administrados por vía oral en 2 dosis con un intervalo de aproximadamente 12 horas) los Días 1 al 14 de tratamiento, en forma continua, cada 21 días.
La Capecitabina debe administrarse con los alimentos o dentro de los 30 minutos siguientes de la comida. Si se omitiese la dosis diaria, el paciente no deberá duplicar la dosis al día siguiente.
El tratamiento debe continuarse hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad no aceptable.
Lapatinib en combinación con Trastuzumab:
La dosis recomendada de LAPANOVA es 1.000 mg (cuatro comprimidos) administrados por vía oral una vez al día, en forma continua, en combinación con trastuzumab. La dosis recomendada de trastuzumab consiste en una dosis de carga intravenosa (IV) de 4 mg/kg de peso, seguida de 2 mg/kg (IV) una vez a la semana.
Lapatinib en combinación con el inhibidor de la aromatasa Letrozol:
La dosis recomendada de LAPANOVA es 1.500 mg (seis comprimidos) administrados por vía oral una vez al día, en forma continua, en combinación con un inhibidor de la aromatasa.
Cuando se combina con el inhibidor de la aromatasa Letrozol, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg una vez al día.

Usos en poblaciones especiales

Ajuste de dosis

Pautas para modificación de dosis

Eventos cardíacos:

LAPATINIB debe discontinuarse ante síntomas de disminución de la Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de Grado 3 o mayor según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés) o si la FEVI cae por debajo del límite inferior institucional normal. Puede reiniciarse el tratamiento con LAPATINIB después de un mínimo de 2 semanas a 1.000 mg/día a 1.500 mg/día, de 1.250 mg/día a 1.000 mg/día o de 1.500 mg/día a 1.250 mg/día, siempre que la FEVI haya regresado a niveles normales y los síntomas hayan cedido. Según la información disponible, la mayoría de los casos de disminución de la FEVI se produce en las 12 primeras semanas de tratamiento, aunque sólo se dispone de escasos datos sobre la exposición prolongada.

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis:

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

Diarreas

Se debe suspender el tratamiento con Lapatinib en pacientes con diarrea de Grado 3 según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés) o si la FEVI cae por debajo del límite inferior institucional normal. Se debe suspender el tratamiento con Lapatinib en pacientes que presentan complicaciones (calambres abdominales de moderados a graves, náuseas o vómitos de Grado 2 o mayores según el NCI CTCAE, disminución del estado funcional, fiebre, sepsis, neutropenia, sangrado o deshidratación clínicamente evidentes). LAPATINIB se puede reanudar 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 LAPATINIB en pacientes con diarrea de Grado 4 según el NCI CTCAE.

Reacciones cutáneas graves:

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

Otros toxicidades:

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

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

CONTRAINDICACIONES

Esta contraindicación en pacientes con hipersensibilidad severa conocida (por ejemplo, anafilaxia) a este producto o cualquiera de sus componentes.

ADVERTENCIAS

Toxicidad cardíaca: Se ha informado que LAPATINIB disminuye la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Se deberá proceder con precaución cuando se requiera administrar LAPATINIB a pacientes con condiciones que pudieran alterar la función del ventrículo izquierdo. Antes de iniciar el tratamiento con LAPATINIB se deberá evaluar la FEVI en todas las pacientes para garantizar que tengan una FEVI basal que se encuentre dentro de los límites institucionales normales. Durante todo el tratamiento con LAPATINIB se deberá seguir evaluando la FEVI para garantizar que no disminuya a un nivel inaceptable. Durante los estudios se notificaron acontecimientos cardíacos en el 1% de las pacientes, alrededor del 0,3% de aquellas tratadas con lapatinib presentaron disminuciones sintomáticas del FEVI. Sin embargo, al administrar la combinación con trastuzumab la incidencia de acontecimientos cardíacos fue mayor con la combinación (7%) que en el grupo que recibió solamente lapatinib (2%). La naturaleza e intensidad de los acontecimientos cardíacos registrados fueron comparables a las observadas previamente con el lapatinib.

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

Hepatotoxicidad

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

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

Las pacientes portadoras de los alelos DQA1*02:01 y DRB1*07:01 del antígeno leucocitario humano (HLA) presentan un mayor riesgo de hepatotoxicidad durante el tratamiento con lapatinib. En un ensayo clínico aleatorizado a gran escala sobre la monoterapia con el lapatinib (n=114), el riesgo total de daño hepático grave (ALT > 5 veces el límite superior normal, de grado 2 según los criterios CTCAE del NCI) fue del 2% (1/50), el riesgo fue del 6% (1/12) en las portadoras de los alelos DQA1*02:01 y DRB1*07:01 y del 0,5% (1/200) en las no portadoras. Los alelos del HLA que confieren este riesgo son frecuentes en las poblaciones de raza blanca y de origen asiático, africano e hispano (15 al 25%), y más raros en la población japonesa (1%).

Pobleciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática grave.

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

Diarrea

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

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

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

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

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

Prolongación del intervalo QT

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

Reacciones cutáneas graves

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

Uso durante el embarazo

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

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

Administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4:

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

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

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

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

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

Administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4:

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

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

Agentes reductores del ácido.

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

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

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

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

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

El lapatinib es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp y BCRP (proteína de resistencia al cáncer de mama). Los inhibidores, inductores de estas proteínas pueden alterar la exposición al Lapatinib o su distribución.

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

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

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

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

La ingestión de alimentos altera la biodisponibilidad de Lapatinib.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

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

Embarazo

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

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

Lactación

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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

REACCIONES ADVERSAS

No se ha empleado el siguiente criterio para la clasificación de la frecuencia:

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

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

Tabla de reacciones adversas

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Anorexia
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes	Insomnio ¹
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea ¹
Frecuente	Cefalea ¹
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	Fración de eyección del ventrículo izquierdo disminuida En el 11% de los pacientes. Más del 70% de los casos fueron asintomáticos. Las disminuciones se resolvieron o mejoraron en más del 70%, al suspender lapatinib. 0,3% presentaron disminuciones sintomáticas que incluyeron disnea, insuficiencia cardíaca y palpitaciones.
Trastornos cardíacos	
Muy Frecuentes	Sofocos ¹
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Epistaxis ¹ , tos ² , disnea ²
Infrecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis.
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Diarrea, que puede conducir a deshidratación, náusea, vómitos, dispepsia. Estomatitis, constipación, dolor abdominal De baja intensidad sin suspensión del tratamiento La diarrea fue en la mayoría de grado 1 o 2. La Diarrea responde bien a medidas energéticas.
Frecuentes	Constipación.
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Hiperbilirrubinemia, hepatotoxicidad Las elevaciones de la bilirrubina podrían deberse a que lapatinib inhibe su captación hepática por parte del OATP1B1, o su excreción biliar por parte de la P-gp o BCRP

1

2

3

4