

EDITAS

Lapatinib 250mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene Lapatinib 250 mg (como Lapatinib ditosilato monohidrato) Celulosa microcristalina 387,0 mg, Povidona 58,5 mg, Almidón glicolato sódico 40,5 mg, estearato de magnesio 9,0mg, Hipromelosa 2208 17,85 mg, dióxido de titanio 9,45 mg, polietilenglicol 400 2,4 mg y polisorbato 80 0,3 mg.

ACCION TERAPEUTICA

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

INDICACIONES

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

- En combinación con capecitabina, en pacientes con enfermedad avanzada o metastásica con progresión tras haber recibido tratamiento previo, que debe haber incluido antraciclinas y taxanos y tratamiento con trastuzumab en enfermedad metastásica.
- En combinación con trastuzumab en pacientes con enfermedad metastásica y receptor hormonal negativo que han progresado durante tratamiento(s) previo(s) de trastuzumab en combinación con quimioterapia
- En combinación con un inhibidor de aromatasa en mujeres posmenopáusicas que padecen enfermedad metastásica con receptores hormonales positivos, para las cuales la quimioterapia no es adecuada

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Lapatinib sólo debe ser iniciado por un médico experimentado en la administración de agentes oncológicos

Los tumores que sobreexpresan ErbB2 se definen por IHC3+ ó IHC2+ y amplificación de genes o por amplificación génica solamente. La amplificación de genes debe realizarse utilizando un método preciso y validado.

Lapatinib se toma en combinación con capecitabina.

La dosis recomendada de lapatinib es de 1.250 mg (cinco comprimidos) una vez al día de manera continuada. No debe dividirse la dosis diaria. Lapatinib debe tomarse al menos una hora antes o al menos una hora después de los alimentos. Para minimizar la

variabilidad en cada paciente, debe estandarizarse la administración de lapatinib en relación con la ingesta de alimentos, por ejemplo, tomarlo siempre antes de una comida.

Las dosis olvidadas no deben reemplazarse por otras y la administración debe reanudarse con la dosis diaria siguiente.

La dosis recomendada de capecitabina es de 2.000 mg/m² /día, tomada en 2 dosis separadas 12 horas, en los días 1-14, en ciclos de 21 días. Capecitabina debe tomarse con alimentos o dentro de los 30 minutos siguientes a una comida.

Retraso de dosis y reducción de dosis

Acontecimientos adversos cardiacos

Debe interrumpirse el tratamiento con lapatinib en pacientes con síntomas asociados con una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de grado 3 o superior, de acuerdo con la Terminología Frecuente de Criterios de Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute (NCI CTCAE) o si su FEVI está por debajo del límite inferior de los valores normales establecidos. Puede reiniciarse el tratamiento con lapatinib a dosis reducida (1.000 mg/día) 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 lapatinib en las pacientes que experimenten síntomas pulmonares de grado 3 o superior, según los criterios NCI CTCAE

Otras toxicidades

Cuando una paciente desarrolle toxicidades de grado 2 o superior de acuerdo con la Terminología Frecuente de Criterios de Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute (NCI CTCAE), puede considerarse la interrupción del tratamiento con lapatinib. Cuando la toxicidad mejora a grado 1 o menor, puede reiniciarse el tratamiento con dosis de 1.250 mg/día. Si la toxicidad reaparece, debe reiniciarse el tratamiento con lapatinib a una dosis menor (1.000 mg/día).

Debe consultarse la ficha técnica de capecitabina para las recomendaciones sobre retraso y reducción de dosis de capecitabina.

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 lapatinib en esta población.

Insuficiencia hepática

Debe interrumpirse el tratamiento con lapatinib cuando se observen cambios graves en la función hepática; y no se debe reiniciar el tratamiento

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

Pediatría

No se recomienda el uso de EDITAS en pediatría debido a que los datos de eficacia y seguridad son insuficientes.

Pacientes de edad avanzada

Los datos de uso de lapatinib en pacientes de 65 años y mayores son limitados.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Cuando se administra lapatinib en combinación con capecitabina, se debe consultar la ficha técnica de capecitabina para la información relevante sobre contraindicaciones e información de seguridad.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se ha asociado lapatinib con notificaciones de disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Debe tenerse precaución si se administra lapatinib a pacientes con enfermedades que puedan alterar la función del ventrículo izquierdo. Antes de iniciar el tratamiento con lapatinib debe evaluarse la FEVI en todas las pacientes, para asegurar que la paciente tiene un valor basal de FEVI dentro de los límites normales establecidos. Debe continuar evaluándose la FEVI durante el tratamiento con lapatinib para asegurar que no desciende hasta niveles inaceptables.

Se ha asociado lapatinib con notificaciones de toxicidad pulmonar, incluyendo enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis. Debe hacerse un seguimiento estrecho de los pacientes para controlar los síntomas de toxicidad pulmonar.

Durante la utilización de lapatinib se han producido casos de hepatotoxicidad que raramente pueden llegar a ser mortales. Debe monitorizarse la función hepática (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma mensual o según criterio clínico. Debe interrumpirse el tratamiento con lapatinib si se observan cambios graves en la función hepática; y no se debe reiniciar el tratamiento con el medicamento.

Debe tenerse precaución si se prescribe lapatinib a pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

Se recomienda tener precaución si se prescribe lapatinib a pacientes con insuficiencia renal grave.

Durante el tratamiento con lapatinib se han notificado episodios de diarrea, incluyendo diarrea grave. Es importante el tratamiento proactivo de la diarrea con agentes antidiarreicos. Los casos graves de diarrea pueden requerir la administración oral o intravenosa de electrolitos y fluidos y la interrupción del tratamiento con lapatinib.

Debe evitarse el tratamiento concomitante con inductores de CYP3A4, debido al riesgo de disminución de la exposición a lapatinib.

Debe evitarse el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, debido al riesgo de aumento de la exposición a lapatinib.

Debe evitarse tomar zumo de pomelo durante el tratamiento con lapatinib.

Debe evitarse la administración concomitante de lapatinib con medicamentos con un margen terapéutico estrecho y que sean sustrato de CYP3A4 o CYP2C8.

Debe evitarse el tratamiento concomitante con sustancias que aumentan el pH gástrico, debido a que puede disminuir la solubilidad y absorción de lapatinib.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

No hay datos adecuados del uso de lapatinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

No debe utilizarse lapatinib durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Debe aconsejarse a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos y evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con lapatinib.

No se ha establecido la seguridad del uso de lapatinib durante la lactancia. Se desconoce si lapatinib se excreta en la leche materna. En ratas, se observó un retraso del crecimiento de las crías que fueron expuestas a lapatinib vía leche materna. Debe interrumpirse la lactancia en mujeres en tratamiento con lapatinib.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No puede predecirse un efecto perjudicial sobre estas actividades en base a la farmacocinética de lapatinib. Debe tenerse 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.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre lapatinib Lapatinib es metabolizado principalmente por CYP3A

En voluntarios sanos que recibieron ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, a dosis de 200 mg dos veces al día, durante 7 días, la exposición sistémica a lapatinib (100 mg al día) aumentó aproximadamente 3,6 veces y la semivida aumentó 1,7 veces. Debe evitarse la administración concomitante de lapatinib con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ej. ritonavir, saquinavir, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodona). La administración concomitante de lapatinib con inhibidores moderados de CYP3A4 debe realizarse con precaución y debe hacerse un seguimiento estrecho 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%. Debe evitarse la administración conjunta de lapatinib con inductores conocidos de CYP3A4 (por ej. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoína o Hypericum perforatum [Hierba de San Juan]).

Lapatinib es un sustrato para las proteínas de transporte Pgp y BCRP. Los inhibidores (ketoconazol, itraconazol, quinidina, verapamil, ciclosporina, eritromicina) y los inductores (rifampicina, Hierba de San Juan) de estas proteínas pueden alterar la exposición y/o distribución de lapatinib.

La solubilidad de lapatinib es pH dependiente. Debe evitarse el tratamiento junto con sustancias que aumentan el pH gástrico, debido a que puede disminuir la solubilidad y absorción de lapatinib.

Efectos de lapatinib sobre otros medicamentos

Lapatinib a concentraciones clínicamente relevantes inhibe CYP3A4 y CYP2C8 in vitro. Debe evitarse la administración concomitante de lapatinib y medicamentos con margen terapéutico estrecho y que sean sustratos de CYP3A4 (por ej. cisaprida, pimozida y quinidina) o CYP2C8 (por ej. repaglinida).

Si se administra lapatinib en combinación con paclitaxel (175 mg/m² cada tres semanas), puede coincidir la neutropenia grave con la diarrea. Debe garantizarse un seguimiento y tratamiento temprano de la diarrea.

Lapatinib inhibe el transporte de proteínas Pgp, BCRP y OATP1B1 in vitro. No se ha evaluado la relevancia clínica de este efecto. No puede excluirse que lapatinib afecte la farmacocinética de los sustratos de Pgp (por ej. digoxina), BCRP (por ej. topotecán) y OATP1B1 (por ej. rosuvastatina).

La administración conjunta de lapatinib con capecitabina o trastuzumab no alteró significativamente la farmacocinética de estos agentes (o los metabolitos de capecitabina) o lapatinib.

Interacciones con comida y bebida La biodisponibilidad de lapatinib puede aumentar hasta 4 veces por los alimentos, dependiendo por ejemplo del contenido en grasa de la comida.

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 lapatinib.

REACCIONES ADVERSAS

Se ha evaluado la seguridad de lapatinib en monoterapia o en combinación con otras quimioterapias para varios tipos de cáncer, incluyendo pacientes que recibieron lapatinib en combinación con capecitabina.

Las reacciones adversas más frecuentes (>25%) durante el tratamiento con lapatinib más capecitabina fueron gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos) o dermatológicas

(eritrodisestesia palmarplantar [EPP] y erupción). La incidencia de EPP fue similar en los dos brazos de tratamiento, lapatinib más capecitabina y capecitabina sola. La diarrea fue la reacción adversa más frecuente que causó la interrupción del tratamiento, esto tuvo una incidencia similar en ambos grupos de tratamiento (lapatinib más capecitabina: 5%, capecitabina: 3%).

Se ha empleado el siguiente criterio para la clasificación de la frecuencia: Muy frecuente (1/10), Frecuente (1/100, <1/10), Poco frecuente (1/1.000, <1/100), Rara (1/10.000, <1/1.000), Muy rara (<1/10.000), no conocida (no se puede estimar con los datos disponibles).

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

Trastornos cardíacos

Frecuentes: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida (ver reducción de dosis)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Enfermedad pulmonar intersticial / neumonitis

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea, que puede conducir a deshidratación, Náuseas y Vómitos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Erupción (incluyendo dermatitis acneiforme)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes Anorexia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fatiga

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes Hiperbilirrubinemia, hepatotoxicidad

Se han notificado las siguientes reacciones adversas asociadas con lapatinib en combinación con capecitabina, con más del 5% de diferencia en la frecuencia en comparación con capecitabina sola.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Dispepsia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Piel seca

Además, se han notificado las siguientes reacciones adversas asociadas con lapatinib más capecitabina, pero fueron observadas a una frecuencia similar en el brazo de capecitabina sola.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes Cefalea

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes eritrodisestesia palmar-plantar

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Dolor en una extremidad, dolor de espalda

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Inflamación de mucosa

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: Insomnio

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida 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 90 % de los casos. Las disminuciones de la FEVI se resolvieron o mejoraron en más del 60% de los casos tras la interrupción del tratamiento con lapatinib. Se observaron disminuciones de la FEVI sintomáticas en aproximadamente un 0,1% de los pacientes que recibieron lapatinib en monoterapia. Los síntomas observados incluyeron disnea, insuficiencia cardíaca y palpitaciones. Todos los episodios se resolvieron tras la interrupción del tratamiento con lapatinib. 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% de los pacientes que recibieron capecitabina sola.

Diarrea

La diarrea apareció en aproximadamente el 65% de los pacientes que recibieron lapatinib en combinación con capecitabina. 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.

Erupción

La erupción ocurrió en aproximadamente el 28% de los pacientes que recibieron tratamiento con lapatinib en combinación con capecitabina. La erupción fue generalmente de bajo grado de gravedad y no requirió interrupción del tratamiento con lapatinib.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha técnica que <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

ACCION FARMACOLOGICA**Propiedades farmacodinámicas**

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 Kiapp de 3nM y 13nM, respectivamente) con una velocidad de eliminación lenta desde estos receptores (semivida mayor que o igual a 300 minutos). Lapatinib inhibe el crecimiento celular tumoral mediado por ErbB in vitro y en varios modelos animales.

La combinación de lapatinib y trastuzumab puede presentar mecanismos de acción complementarios, así como la posibilidad de que no se solapen mecanismos de resistencia. Los efectos inhibidores de lapatinib se evaluaron en líneas celulares condicionadas por trastuzumab. Lapatinib mantuvo una actividad significativa frente a líneas celulares de cáncer de mama con amplificación de HER2, las cuales fueron seleccionadas de un medio in vitro que contiene trastuzumab donde estuvieron creciendo durante un largo periodo. La combinación de lapatinib y trastuzumab presentó sinergias en estas líneas celulares.

Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento combinado de Lapatinib con capecitabina

Se evaluó la eficacia y seguridad de Lapatinib en combinación con capecitabina en pacientes con cáncer de mama con buen estado general en un estudio fase III, randomizado. Las pacientes candidatas para el reclutamiento tenían sobreexpresión del receptor HER2 y cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, que había progresado tras un tratamiento previo que incluyó taxanos, antraciclinas y trastuzumab. Antes de iniciar el tratamiento con Lapatinib se evaluó la FEVI en todas las pacientes (utilizando ecocardiograma [ECG] o escáner MUGA [multi gated acquisition scan]) para asegurar que los valores basales de la FEVI se encontraban dentro de los límites normales establecidos. En el estudio clínico se hizo un seguimiento de la FEVI a intervalos de aproximadamente ocho semanas, durante el tratamiento con Lapatinib, para asegurar que ésta no cayera por debajo del límite inferior de los valores normales establecidos. La mayoría de las disminuciones de la FEVI (mayor del 60 % de los eventos) se observaron durante las primeras nueve semanas de tratamiento, sin embargo, los datos eran limitados para una exposición a largo plazo.

Las pacientes se aleatorizaron para recibir 1.250 mg de Lapatinib una vez al día (de forma continua) más capecitabina (2.000 mg/m²/día en los días 1-14, cada 21 días), o para recibir capecitabina sola (2.500 mg/m²/día en los días 1-14, cada 21 días). La variable primaria fue tiempo hasta la progresión (TTP). Las evaluaciones se llevaron a cabo por los investigadores del estudio y por un comité de revisión independiente, ciego al tratamiento. El estudio se paró en base a los resultados de un análisis intermedio preespecificado que mostró una mejora en TTP para pacientes que recibieron Lapatinib más capecitabina. Se incluyeron 75 pacientes más en el ensayo en el tiempo que transcurrió entre el análisis intermedio y el final del reclutamiento. En la Tabla 1 se muestra el análisis del investigador sobre los datos al finalizar el reclutamiento.

Tabla 1 Datos del tiempo hasta la progresión del estudio EGF100151 (EDITAS/ capecitabina)

	Evaluación por el investigador
--	--------------------------------

	Lapatinib (1.250 mg/día) + capecitabina (2.000 mg/m ² /día), días 1-14 de un ciclo de 21 días	Capecitabina (2.000 mg/m ² /día), días 1- 14 de un ciclo de 21 días
	(N = 198)	(N = 201)
Número de acontecimientos de TTP	121	126
Mediana de TTP, semanas	23,9	18,3
Hazard Ratio	0,72	
(IC 95%)	(0,56 - 0,92)	
Valor de P	0,01	

La evaluación independiente de los datos también demostró que la administración de EDITASen 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.

	Lapatinib (1.250 mg/día) + capecitabina (2.000 mg/m ² /día), días 1-14 de un ciclo de 21 días	Capecitabina (2.000 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	65,9
Hazard Ratio	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 en monoterapia.

Se dispone de datos de eficacia y seguridad de EDITASen 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 primer lugar de recaída. Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir EDITAS 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.

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

Propiedades farmacocinéticas

Se desconoce la biodisponibilidad absoluta tras la administración oral de lapatinib, pero ésta es incompleta y variable (aproximadamente un 70% de coeficiente de variación en el AUC). Las concentraciones séricas aparecen con un retraso de tiempo de 0,25 horas (mediana, 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 (79%) µg*hr/ml.

La exposición sistémica a lapatinib aumenta cuando se administra con alimentos. Los valores de AUC de lapatinib fueron aproximadamente 3 y 4 veces mayores (C_{max} aproximadamente 2,5 y 3 veces mayores) cuando se administró con una comida baja en grasas (5% de grasa [500 calorías]) o con una comida rica en grasa (50% de grasa [1.000 calorías]), respectivamente.

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 CI₅₀ 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.

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 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 CI50 in vitro fueron mayores o iguales a 6,9 µg/ml).

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

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.

La farmacocinética de lapatinib se examinó en individuos 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 individuos 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.

SOBREDOSIFICACION

No hay antídoto específico para la inhibición de la fosforilación de tirosina de EGFR (ErbB1) y/o ErbB2 (HER2). La dosis oral máxima de lapatinib que se ha administrado en ensayos clínicos es de 1.800 mg una vez al día. Se ha recibido una notificación de un paciente que tomó una sobredosis de 3.000 mg de lapatinib durante 10 días y sufrió diarrea de grado 3 y vómitos en el día 10. Los síntomas se resolvieron tras la hidratación por vía intravenosa y la interrupción del tratamiento con lapatinib y letrozol. 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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011)4692-6666 / 2247. Hospital A. Posadas: Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES

Cada envase de EDITAS contiene 70 comprimidos en blisters de 10 comprimidos. Los envases múltiples tienen 140 comprimidos, que contienen 2 cajas de 70 comprimidos cada una, dentro de una caja más grande. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30°C

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 59518

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA.

www.eczane.com.ar

Laprida 43 – Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

Tel: (011) 5263-9727

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso.

Elaborado en: Laprida 43 – Avellaneda.

Fecha de última revisión: Julio 2023.