

Departamento de Registro Farmacéutico

TYKERB
(ditosilato de lapatinib monohidratado)

250 mg, comprimidos recubiertos con película

Prospecto internacional
(Todas las indicaciones)

Autor del IPL:	Sunitha Viswanadhapalli
Autor de la CDS:	Martin Koenig
Aprobación por GLC:	17 de julio de 2018
Fecha de entrada en vigor:	27 de agosto de 2018
N.º de referencia:	2018-PSB/GLC-0942-s_CR
Versión del documento:	Última

Propiedad de Novartis
Confidencial
No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer
sin el consentimiento de Novartis.

TYKERB

Inhibidor de proteína-quinasas.

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Forma farmacéutica

Comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color amarillo, ovalados y biconvexos con una cara lisa y la marca «GS XJG» impresa en relieve hundido en la cara opuesta.

Sustancia activa

Ditosilato de lapatinib monohidratado.

Los comprimidos recubiertos con película de 250 mg contienen 405 mg de ditosilato de lapatinib monohidratado, que equivalen a 250 mg de lapatinib (base libre).

Excipientes

Celulosa microcristalina

Povidona

Carboximetilalmidón sódico

Estearato de magnesio

Recubrimiento de los comprimidos recubiertos con película de color amarillo

Hipromelosa

Dióxido de titanio

Macrogol/PEG 400

Polisorbato 80

Óxido de hierro amarillo

Óxido de hierro rojo

Las formulaciones farmacéuticas pueden diferir de un país a otro.

INDICACIONES

Cáncer de mama metastásico con hiperexpresión de HER2

Tykerb en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico cuyos tumores hiperexpresan HER2/neu (ErbB2) y que han sufrido progresión tras una terapia previa con trastuzumab contra el cáncer metastásico (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

Tykerb en combinación con trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico sin receptores hormonales cuyos tumores hiperexpresan HER2/neu (ErbB2) y que han sufrido progresión tras al menos una terapia previa con trastuzumab combinado con quimioterapia contra el cáncer metastásico (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

Tykerb en combinación con un inhibidor de la aromatasa está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico y presencia de receptores hormonales, cuyos tumores hiperexpresan HER2/neu (ErbB2), y en las que esté indicado un tratamiento endocrino (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

Se carece de datos sobre la eficacia relativa de esta combinación con respecto al trastuzumab combinado con un inhibidor de la aromatasa o con quimioterapia en esta población de pacientes.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología y modo de administración

Solo médicos con experiencia en la administración de medicamentos anticancerosos deben iniciar un tratamiento con Tykerb.

Antes de iniciar el tratamiento debe evaluarse la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) a fin de comprobar que los valores se sitúen dentro de los límites institucionales de la normalidad (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Durante el tratamiento con Tykerb es imprescindible seguir evaluando la FEVI para vigilar que no descienda por debajo del límite inferior del intervalo institucional normal (véase el apartado *Aplazamiento de la administración y reducción de la dosis*).

Tykerb debe administrarse al menos 1 hora antes o 1 hora después de la ingestión de alimentos (véanse los apartados INTERACCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA). La dosis diaria recomendada de Tykerb no debe repartirse en varias tomas.

Las dosis omitidas no deben reponerse; el tratamiento debe continuar con la siguiente dosis diaria programada (véase el apartado SOBREDOSIS).

Consúltense los detalles posológicos y la información sobre seguridad farmacológica que figuran en la información completa relativa a la prescripción del medicamento coadministrado.

Población destinataria general

Cáncer de mama metastásico con hiperexpresión de HER2

Tykerb en combinación con capecitabina

En combinación con capecitabina, la dosis recomendada de Tykerb es de 1250 mg (5 comprimidos recubiertos con película) una vez al día y sin interrupción.

La dosis recomendada de capecitabina es de 2000 mg/m²/d repartida en 2 tomas (una cada 12 horas) durante los días 1 a 14 de un ciclo de 21 días (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

La capecitabina debe tomarse con alimentos o en los 30 minutos siguientes a la ingestión de estos.

Tykerb en combinación con trastuzumab

En combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de Tykerb es de 1000 mg (4 comprimidos recubiertos con película) una vez al día y sin interrupción.

La dosis recomendada de trastuzumab es de 4 mg/kg por vía intravenosa como dosis de ataque y después 2 mg/kg por vía intravenosa una vez a la semana (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

Tykerb en combinación con un inhibidor de la aromataasa

En combinación con un inhibidor de la aromataasa, la dosis recomendada de Tykerb es de 1500 mg (6 comprimidos recubiertos con película) una vez al día y sin interrupción.

Cuando Tykerb se administra con el inhibidor de la aromataasa letrozol, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg una vez al día. Si se administra Tykerb con otro inhibidor de la aromataasa, consúltense los detalles posológicos que figuran en la información completa relativa a la prescripción del medicamento en cuestión.

Aplazamiento de la administración y reducción de la dosis (en todas las indicaciones)

Eventos cardíacos (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Se debe suspender la administración de Tykerb en los pacientes que presenten síntomas asociados a una disminución de la FEVI que sean de grado 3 o superior según los criterios CTCAE (criterios terminológicos comunes para la clasificación de los eventos adversos) del NCI (Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos), o si la FEVI desciende por debajo del límite inferior del intervalo institucional normal. Después de un mínimo de 2 semanas, siempre que la FEVI haya regresado a niveles normales y la paciente esté asintomática, se puede reanudar el tratamiento con una dosis menor (disminución de 1000 a 750 mg/d, de 1250 a 1000 mg/d o de 1500 a 1250 mg/d). Los datos actuales indican que la mayoría de los casos de disminución de la FEVI se producen en las primeras 12 semanas de tratamiento, aunque se cuenta con poca información sobre exposición prolongada.

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS)

Se debe suspender definitivamente la administración de Tykerb en pacientes con síntomas indicativos de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis que sean de grado 3 o superior según los criterios CTCAE del NCI.

Diarrea (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS)

Se debe suspender la administración de Tykerb en las pacientes que presenten diarrea de grado 3 según los criterios CTCAE del NCI, o de grado 1 o 2 con factores de complicación (cólicos moderados o severos, náuseas o vómitos de grado 2 o superior según los criterios CTCAE del

NCI, deterioro del estado general, fiebre, sepsis, neutropenia, hemorragia franca o deshidratación). Siempre que la diarrea haya cedido y sea de grado 1 o inferior, el tratamiento con Tykerb se puede reanudar con una dosis menor (disminución de 1000 a 750 mg/d, de 1250 a 1000 mg/d o de 1500 a 1250 mg/d). En las pacientes con diarrea de grado 4 según los CTCAE del NCI se debe retirar permanentemente el tratamiento con Tykerb.

Reacciones cutáneas severas (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

En los pacientes que presenten una erupción progresiva severa con vesículas o lesiones de la mucosa se debe retirar el tratamiento con Tykerb.

Otros efectos adversos

Si aparecen efectos adversos de grado ≥ 2 según los CTCAE del NCI se puede considerar la suspensión temporal o definitiva de Tykerb. El tratamiento se puede reanudar con la dosis normal de 1000, 1250 o 1500 mg/d si los efectos adversos descienden a grado 1 o inferior. Si reaparecen los efectos adversos, el tratamiento con Tykerb debe reanudarse con una dosis menor (disminución de 1000 a 750 mg/d, de 1250 a 1000 mg/d o de 1500 a 1250 mg/d).

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se tienen antecedentes de uso de Tykerb en pacientes con disfunción renal severa. No obstante, es improbable que las pacientes con disfunción renal necesiten una modificación de la dosis de Tykerb habida cuenta de que menos del 2% de la dosis administrada (lapatinib y sus metabolitos) se elimina por vía renal (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Disfunción hepática

El lapatinib (Tykerb) se metaboliza en el hígado. La disfunción hepática moderada y severa se ha asociado a aumentos del 56% y 85%, respectivamente, en la exposición sistémica. La administración de Tykerb a pacientes con disfunción hepática exige cautela debido a la mayor exposición (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

En las pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh) es necesario reducir la dosis de Tykerb. Se prevé que una reducción de la dosis de 1250 a 750 mg/d o de 1500 a 1000 mg/d normalice el área bajo la curva (AUC) en tales pacientes. No obstante, no se tienen datos clínicos sobre tal ajuste posológico en pacientes con disfunción hepática severa (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia del Tykerb en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Se tiene poca información sobre el uso de Tykerb en pacientes mayores de 65 años; véase la Tabla 1.

Tabla 1 Número de pacientes geriátricos

Edad (años)	≥65	≥75
Tykerb + capecitabina (N = 198) (EGF100151)	33 (17%)	2 (1%)
Tykerb + trastuzumab (N = 148) (EGF 104900)	23 (16%)	6 (4%)
Tykerb + letrozol (N = 642) (EGF30008)	285 (44%)	77 (12%)
Tykerb en monoterapia (N = 599) (EGF20002, EGF20008, EGF20009, EGF103009)	101 (17%)	24 (4%)

No se han observado diferencias debido a la edad en la seguridad o la eficacia de estos esquemas terapéuticos. Otros antecedentes clínicos notificados tampoco han evidenciado diferencias de respuesta entre los pacientes geriátricos y los pacientes más jóvenes. Sin embargo, no puede descartarse que los pacientes geriátricos presenten una mayor sensibilidad.

CONTRAINDICACIONES

Tykerb está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de sus componentes (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Cardiotoxicidad

Tykerb se ha asociado a descensos de la FEVI (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se requiere cautela si se administra Tykerb a pacientes con procesos que puedan afectar la función del ventrículo izquierdo. En todas las pacientes debe determinarse la FEVI antes de iniciar el tratamiento con Tykerb para comprobar que su valor inicial esté dentro de los límites institucionales de la normalidad, y durante el tratamiento debe seguir evaluándose la FEVI para descartar su disminución a niveles inaceptables (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ESTUDIOS CLÍNICOS).

En estudios del programa de desarrollo clínico de Tykerb se notificaron eventos cardíacos (incluidas disminuciones de la FEVI) en aproximadamente el 1% de las pacientes. Alrededor del 0,3% de las pacientes tratadas con Tykerb presentaron disminuciones sintomáticas de la FEVI. No obstante, cuando se administró la combinación de Tykerb y trastuzumab a pacientes con cáncer metastásico en el estudio pivotal, la incidencia de eventos cardíacos, tales como las disminuciones de la FEVI, fue mayor con la combinación (7%) que con Tykerb en monoterapia (2%). Los eventos cardíacos observados en este estudio fueron semejantes en naturaleza y severidad a los ya descritos con Tykerb.

En un estudio específico, cruzado y comparativo con placebo, que se realizó en pacientes con tumores sólidos avanzados se observó un aumento del intervalo QTc dependiente de la concentración (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Se requiere cautela cuando se administre Tykerb a pacientes que presenten una prolongación del QTc o puedan presentarla,

como las que sufren de hipopotasemia o hipomagnesemia, de un síndrome del QTc prolongado congénito o las que toman antiarrítmicos u otros medicamentos que prolongan el QTc. Es necesario corregir la hipopotasemia, la hipocalcemia y la hipomagnesemia antes de administrar Tykerb.

Enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis

Tykerb se ha asociado a casos de enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se debe vigilar la aparición de síntomas pulmonares indicativos de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis en las pacientes (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Hepatotoxicidad

Se ha observado hepatotoxicidad (alanina-transaminasa [ALT] o aspartato-transaminasa [AST] $> 3 \times$ límite superior de la normalidad [LSN] y bilirrubina total $> 1,5 \times$ LSN) tanto en los ensayos clínicos ($< 1\%$ de las pacientes) como desde la comercialización del producto. La hepatotoxicidad puede ser severa y se han registrado muertes, aunque su relación con Tykerb es dudosa. La hepatotoxicidad puede aparecer días o meses después del inicio del tratamiento.

Se deben vigilar las pruebas de la función hepática (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) antes de iniciar el tratamiento, cada 4 a 6 semanas durante el mismo y cuando lo exija el estado clínico de la paciente. Si las alteraciones de la función hepática son severas, se debe suspender definitivamente el tratamiento con Tykerb (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Las pacientes portadoras de los alelos DQA1*02:01 y DRB1*07:01 del antígeno leucocitario humano (HLA) presentan un mayor riesgo de hepatotoxicidad asociada al lapatinib (Tykerb). En un gran ensayo clínico aleatorizado sobre el uso de Tykerb en monoterapia (EGF114471; $n = 1194$), el riesgo general de lesión hepática severa (ALT $> 5 \times$ LSN; grado 3 según los criterios CTCAE del NCI) fue del 2% (1:50), mientras que el riesgo observado en las portadoras de los alelos DQA1*02:01 y DRB1*07:01 fue del 8% (1:12) y en las no portadoras de esos alelos fue del 0,5% (1:200). Los alelos del HLA que conllevan este riesgo son frecuentes en poblaciones de raza blanca, asiáticas, africanas e hispanicas (del 15% al 25%), pero más raros en poblaciones japonesas (1%).

Si se va a administrar Tykerb a pacientes con disfunción hepática severa, se recomienda reducir la dosis. En las pacientes que presenten hepatotoxicidad severa durante el tratamiento se debe suspender permanentemente el uso de Tykerb (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Diarrea

Se ha descrito diarrea, incluida diarrea severa, con Tykerb (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). La diarrea puede ser severa y se han registrado muertes. Cuando se manifiesta, suele hacerlo al inicio del tratamiento con Tykerb; en casi la mitad de las pacientes en que aparece lo hace en los 6 primeros días, y normalmente dura 4 o 5 días. La diarrea inducida por Tykerb suele ser de grado bajo: menos del 10% y menos del 1% de las pacientes presentan diarrea severa de grados 3 y 4, respectivamente, según los criterios CTCAE del NCI. La detección temprana de la diarrea y una intervención rápida son primordiales para tratarla con éxito. Se debe pedir a la paciente que comunique sin demora cualquier cambio del patrón de evacuaciones. Se recomienda la administración inmediata de antidiarreicos (p. ej., loperamida)

en cuanto se observen las primeras heces informes. Los casos severos de diarrea pueden requerir la administración de electrolitos o líquidos por vía oral o intravenosa, el uso de antibióticos (p. ej., fluoroquinolonas) (sobre todo si la diarrea dura más de 24 horas o se acompaña de fiebre o de neutropenia de grado 3 o 4) o la suspensión temporal o definitiva del tratamiento con Tykerb (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Reacciones cutáneas severas

Se han notificado reacciones cutáneas severas con Tykerb. Ante la presunción de un eritema multiforme o de reacciones potencialmente mortales, como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica (una erupción cutánea progresiva que suele cursar con vesículas o lesiones de la mucosa), se debe suspender definitivamente el tratamiento con Tykerb (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Tratamiento concomitante con inhibidores o inductores de la CYP3A4

La coadministración de inhibidores o inductores de la CYP3A4 exige cautela debido al riesgo de aumento o disminución, respectivamente, de la exposición a Tykerb (véase el apartado INTERACCIONES).

REACCIONES ADVERSAS

Datos de ensayos clínicos

La seguridad de Tykerb en monoterapia o en combinación con otras quimioterapias para el tratamiento de diversos tipos de cáncer se ha evaluado en más de 20 000 pacientes, incluidas 198 tratadas en combinación con capecitabina, 149 tratadas en combinación con trastuzumab, y 654 tratadas en combinación con letrozol (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

Resumen tabulado de las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tablas 2 a 6) se han ordenado según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\,000$).

Reacciones adversas a Tykerb en monoterapia

Se han descrito las reacciones adversas siguientes asociadas a Tykerb:

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas en asociación con Tykerb

Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema inmunitario	
Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia ¹	Raras

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Anorexia Muy frecuentes

Trastornos cardíacos

Fracción de eyección ventricular izquierda disminuida² Frecuentes

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis Infrecuentes

Trastornos gastrointestinales

Diarrea, que puede llegar a provocar deshidratación³ Muy frecuentes

Náuseas Muy frecuentes

Vómitos Muy frecuentes

Trastornos hepato biliares

Hepatotoxicidad⁴ Infrecuentes

Hiperbilirrubinemia⁵ Infrecuentes

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción cutánea³ (incluye dermatitis acneiforme) Muy frecuentes

Trastornos de las uñas, incluida la paroniquia Frecuentes

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Fatiga Muy frecuentes

¹ Véase el apartado CONTRAINDICACIONES.

² Se notificaron disminuciones de la FEVI en aproximadamente el 1% de las pacientes, y más del 70% de los casos fueron asintomáticos. Las disminuciones de la FEVI se resolvieron o mejoraron en más del 70% de los casos al suspender Tykerb. Alrededor del 0,3% de las pacientes tratadas con Tykerb presentaron disminuciones sintomáticas de la FEVI. Entre los eventos adversos observados figuraban la disnea, la insuficiencia cardíaca y las palpitaciones (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

³ Por lo general, las diarreas y las erupciones fueron de grado bajo (la mayoría de los eventos de diarrea fueron de grado 1 o 2) y no obligaron a la suspensión definitiva de Tykerb. La diarrea responde bien a medidas proactivas (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Los casos de erupción fueron por lo general pasajeros (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN - Aplazamiento de la administración y reducción de la dosis - Otros efectos adversos).

⁴ ALT o AST > 3 × LSN y bilirrubina total > 1,5 × LSN o eventos hepato biliares graves asociados con el lapatinib o casos de ley de Hy.

⁵ Las elevaciones de la bilirrubina podrían deberse a la inhibición, por parte del lapatinib, de la captación hepática mediada por el OATPB1B1 o de la eliminación biliar mediada por la glucoproteína P (gpP) o la proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama (BCRP).

Reacciones adversas a Tykerb en combinación con capecitabina

Además de las reacciones adversas observadas con Tykerb en monoterapia, se han registrado las reacciones adversas siguientes asociadas a Tykerb en combinación con capecitabina en el estudio EGF100151, con una diferencia de frecuencia > 5% en comparación con la capecitabina sola. Estos datos corresponden a la exposición de 198 pacientes a esta combinación.

Tabla 3 Reacciones adversas registradas en el estudio EGF100151 con una diferencia de frecuencia > 5% en comparación con la capecitabina sola

Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales	
Dispepsia	Muy frecuentes

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Piel seca

Muy frecuentes

Las reacciones adversas indicadas en la Tabla 4 se han notificado asociadas a Tykerb y capecitabina, pero su frecuencia fue similar a la observada en el grupo de la capecitabina en monoterapia.

Tabla 4 Otras reacciones adversas registradas en el estudio EGF100151 con una frecuencia similar a la observada con la capecitabina sola

Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos psiquiátricos	
Insomnio	Muy frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	
Estomatitis	Muy frecuentes
Estreñimiento	Muy frecuentes
Dolor abdominal	Muy frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Dolor en una extremidad	Muy frecuentes
Dolor de espalda	Muy frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Inflamación de la mucosa	Muy frecuentes

Reacciones adversas a Tykerb en combinación con trastuzumab

No se han descrito otras reacciones adversas asociadas a la combinación de Tykerb con trastuzumab. Hubo mayor incidencia de cardiotoxicidad, pero estos eventos fueron similares en naturaleza y severidad a los notificados durante el programa de desarrollo clínico de Tykerb (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Estos datos corresponden a la exposición de 149 pacientes del estudio EGF104900 de fase III a esta combinación.

Reacciones adversas a Tykerb en combinación con letrozol

Además de las reacciones adversas observadas con Tykerb en monoterapia, se han descrito las siguientes reacciones adversas asociadas a Tykerb en combinación con letrozol en el estudio EGF30008, con una diferencia de frecuencia > 5% en comparación con el letrozol solo. Estos datos corresponden a la exposición de 654 pacientes a esta combinación.

Tabla 5 Reacciones adversas registradas en el estudio EGF30008 con una diferencia de frecuencia > 5% en comparación con el letrozol solo

Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Epistaxis	Muy frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Alopecia	Muy frecuentes
Piel seca	Muy frecuentes

Datos obtenidos desde la comercialización

Las siguientes reacciones adversas proceden de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica desde la comercialización de Tykerb. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran por clases de órgano, aparato o sistema (SOC) del MedDRA. En cada SOC aparecen ordenadas por orden de gravedad decreciente.

Tabla 6 Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica (de frecuencia desconocida)

Reacción adversa
Trastornos cardíacos
Arritmias ventriculares/ <i>torsade de pointes</i>
Intervalo QT prolongado del electrocardiograma
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Reacciones adversas cutáneas severas, como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica.

INTERACCIONES

El lapatinib es metabolizado principalmente por la CYP3A (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Por lo tanto, los inhibidores o inductores de esta forma enzimática pueden alterar la farmacocinética del lapatinib.

Interacciones con inhibidores de la CYP3A4

En voluntarios sanos que recibieron 200 mg de ketoconazol (un inhibidor de la CYP3A4) dos veces al día durante 7 días, la exposición sistémica al lapatinib aumentó aproximadamente 3,6 veces y la vida media, 1,7 veces.

Se requiere cautela al coadministrar Tykerb con inhibidores conocidos de la CYP3A4 (p. ej., eritromicina, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, jugo de pomelo [toronja], ritonavir, saquinavir, cisaprida, verapamilo, pimozida, nefazodona, hipérico [hierba de san Juan, *Hypericum perforatum*] o ciclosporina), y se debe mantener una vigilancia estrecha

de la respuesta clínica y los eventos adversos (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Si es imperativo administrar Tykerb con un inhibidor potente de la CYP3A4, los estudios de farmacocinética indican que bajar la dosis de lapatinib a 500 mg/d dejará el AUC en el intervalo que se observa en ausencia de tales inhibidores, y debe contemplarse tal reducción posológica. No obstante, no se tienen datos clínicos sobre ajustes de este tipo en pacientes tratados con inhibidores potentes de la CYP3A4. Si se suspende el inhibidor potente, debe dejarse un período de depuración de aproximadamente una semana antes de incrementar la dosis de Tykerb hasta el nivel indicado.

Interacciones con inductores de la CYP3A4

En voluntarios sanos que recibieron 100 mg de carbamazepina (un inductor de la CYP3A4) dos veces al día durante 3 días y 200 mg dos veces al día durante 17 días, la exposición sistémica al lapatinib disminuyó aproximadamente un 72%.

Se requiere cautela al coadministrar Tykerb con inductores conocidos de la CYP3A4 (p. ej., rifampicina, rifabutina, fenitoína o carbamazepina), y se debe mantener una vigilancia estrecha de la respuesta clínica y los eventos adversos (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Si es imperativo administrar Tykerb con un inductor potente de la CYP3A4, los estudios de farmacocinética indican que la dosis de Tykerb se debe aumentar gradualmente de 1250 a 4500 mg/d o de 1500 a 5500 mg/d, según la tolerabilidad. Se prevé que esta dosis de Tykerb dejará el AUC del lapatinib en el intervalo que se observa en ausencia de inductores, y debe contemplarse tal ajuste posológico. No obstante, no se tienen datos clínicos sobre ajustes de este tipo en pacientes que recibían inductores potentes de la CYP3A4. Si se retira el inductor potente, la dosis de Tykerb debe reducirse poco a poco durante aproximadamente dos semanas hasta alcanzar la dosis indicada.

Fármacos modificadores del pH gástrico

Un tratamiento previo con un inhibidor de la bomba de protones (esomeprazol) redujo la exposición al lapatinib un 27% en promedio (entre el 6% y el 49%). Este efecto disminuye a medida que aumenta la edad en la franja de 40 a 60 años. Por lo tanto, se requiere cautela a la hora de administrar Tykerb a pacientes pretratadas con un inhibidor de la bomba de protones.

Efectos de Tykerb sobre otros fármacos

Con concentraciones de lapatinib equiparables a las que se alcanzan en clínica se observa una inhibición *in vitro* de la CYP3A4. La coadministración de Tykerb y midazolam oral produjo un aumento de aprox. el 45% en el AUC del midazolam, mientras que cuando el midazolam se administró por vía intravenosa no se observó un aumento clínicamente relevante. Se requiere cautela al coadministrar Tykerb con medicamentos orales de margen terapéutico estrecho que sean sustratos de la CYP3A4 (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Con concentraciones de lapatinib equiparables a las que se alcanzan en clínica se observa una inhibición *in vitro* de la CYP2C8. Se requiere cautela al coadministrar Tykerb con

medicamentos de margen terapéutico estrecho que sean sustratos de la CYP2C8, como la repaglinida (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Tratamiento de combinación y tratamiento de combinación en dosis no fijas

La coadministración de Tykerb y docetaxel intravenoso no afectó significativamente el AUC o la $C_{máx}$ de ninguna de estas sustancias activas; sin embargo, se produjo un aumento de la incidencia de neutropenia inducida por el docetaxel.

La coadministración de Tykerb e irinotecán (como parte del esquema terapéutico FOLFIRI) dio lugar a un aumento de aprox. el 40% en el AUC del SN-38 (el metabolito activo del irinotecán). Se desconoce el mecanismo exacto de esta interacción. Se requiere cautela al administrar Tykerb con irinotecán.

La administración de lapatinib con capecitabina, letrozol o trastuzumab no afectó significativamente la farmacocinética de estos fármacos (ni de los metabolitos de la capecitabina) ni la del lapatinib (Tykerb).

Efectos de Tykerb sobre las proteínas transportadoras

El lapatinib es sustrato de las proteínas transportadoras gpP y BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama). Los inhibidores e inductores de estas proteínas pueden alterar por ello la exposición al lapatinib o su distribución (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Con concentraciones de lapatinib equiparables a las que se alcanzan en clínica se observa una inhibición *in vitro* de la gpP, una proteína transportadora. La coadministración de Tykerb y digoxina oral produjo un aumento de aprox. el 98% en el AUC de la digoxina. Se requiere cautela al coadministrar Tykerb con medicamentos orales de margen terapéutico estrecho que sean sustratos de la gpP (p. ej., la quinidina).

El lapatinib inhibe *in vitro* la BCRP y la OATP1B1, dos proteínas transportadoras. No se ha evaluado la importancia clínica de este efecto. No puede descartarse la posibilidad de que el lapatinib afecte la farmacocinética de los sustratos de la BCRP (p. ej., el topotecán y la quinidina) y del OATP1B1 (p. ej., la rosuvastatina) (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Interacciones farmacológicas con alimentos sólidos o líquidos

La ingestión de alimentos afecta la biodisponibilidad del lapatinib (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

El jugo de pomelo (toronja) podría inhibir la CYP3A4 y la gpP de la pared intestinal y aumentar con ello la biodisponibilidad del lapatinib, por lo que debe evitarse su consumo durante el tratamiento con Tykerb (véanse los apartados INTERACCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

Embarazo

Resumen de los riesgos

Los datos sobre embarazadas expuestas al lapatinib son insuficientes y no permiten evaluar los riesgos. Se advertirá a las embarazadas sobre los riesgos que podría correr el feto, y solo debe usarse Tykerb durante la gestación si el beneficio previsto para la paciente justifica los riesgos que podría correr el feto.

El lapatinib no fue teratogénico en estudios con ratas y conejas preñadas, pero causó anomalías menores en dosis que eran tóxicas para la progenitora (véase Datos en animales).

Datos en animales

En estudios de desarrollo embriofetal realizados con ratas y conejas preñadas, las hembras recibieron 30, 60 y 120 mg/kg de lapatinib oral al día durante la organogénesis.

No hubo efectos teratogénicos, pero sí anomalías menores en las ratas (arteria umbilical izquierda, costilla cervical y osificación precoz) con la dosis de 120 mg/kg/d, que era tóxica para la progenitora y equivale a unas 6,5 veces la exposición clínica (en términos del AUC) alcanzada con la administración de 1250 mg de lapatinib junto con capecitabina.

En las conejas, la administración de 60 y 120 mg/kg/d de lapatinib, que equivalen a aprox. 0,07 y 0,2 veces la exposición clínica (en términos del AUC) que se alcanza con la administración de 1250 mg de lapatinib junto con capecitabina, se asoció con toxicidad materna, y la administración de 120 mg/kg/d se asoció con abortos. La toxicidad materna se asoció con pesos fetales disminuidos y anomalías óseas menores.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal se trató a ratas con dosis orales de 20, 60 y 120 mg/kg/d entre la gestación y el destete. La administración de 60 y 120 mg/kg/d, que equivalen a aprox. 3,3 y 6,4 veces la exposición clínica (en términos del AUC) que se alcanza con la administración de 1250 mg de lapatinib junto con capecitabina, provocó una menor supervivencia posparto de las crías F1 (con 60 y 120 mg/kg/d, el 91% y el 34% de las crías murieron en los 4 días posteriores al nacimiento, respectivamente). En este estudio, la dosis máxima sin efecto fue de 20 mg/kg/d (aprox. equivalente a la exposición clínica en términos del AUC).

Lactancia

Resumen de los riesgos

No hay datos sobre la presencia del lapatinib en la leche materna humana, ni sobre sus efectos sobre el lactante o la producción de leche. Dado que muchos fármacos pasan a la leche materna humana y el lapatinib podría dar lugar a reacciones adversas graves en los lactantes amamantados, se aconseja que las mujeres no amamenten mientras estén tomando Tykerb y durante al menos los 5 días posteriores a la última administración.

Mujeres y varones con capacidad para procrear

Anticoncepción

Los hallazgos de los estudios realizados en animales indican que el lapatinib puede causar daño fetal. A las mujeres con capacidad para procrear se les deberá aconsejar el uso de métodos anticonceptivos eficaces (aquellos que se traducen en tasas de embarazo inferiores al 1%) mientras estén tomando Tykerb y durante al menos los 5 días posteriores a la última administración.

Infertilidad

Se desconocen los efectos del lapatinib sobre la fertilidad humana. No se observaron efectos sobre la función de las gónadas, la cópula ni la fertilidad de las ratas tratadas con dosis de hasta 120 mg/kg/d (hembras) o 180 mg/kg/d (machos), que equivalen a aprox. 6,4 y 2,6 veces la exposición clínica prevista (en términos del AUC) con la administración de 1250 mg de lapatinib junto con capecitabina.

Sin embargo, cuando se trató a ratas hembra con lapatinib oral durante el período de apareamiento y los primeros 6 días de gestación, se observó una disminución significativa de los fetos vivos en las madres tratadas con 120 mg/kg/d y en los pesos fetales de las tratadas con 60 mg/kg/d (aprox. 6,4 y 3,3 veces la exposición clínica prevista [en términos del AUC], respectivamente, con la administración de 1250 mg de lapatinib junto con capecitabina).

SOBREDOSIS

No existe un antídoto específico contra la inhibición de la fosforilación de la tirosina del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR; ErbB1) o del HER2/neu (ErbB2). La dosis oral máxima de Tykerb que se ha administrado en los ensayos clínicos ha sido de 1800 mg una vez al día.

Tomar Tykerb con más frecuencia que la recomendada podría dar lugar a concentraciones séricas mayores que las observadas en los ensayos clínicos; por lo tanto, no deben reponerse las dosis olvidadas y el tratamiento debe continuar con la siguiente dosis programada (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Se han notificado casos asintomáticos y sintomáticos de sobredosis en pacientes tratadas con Tykerb. Entre los síntomas observados figuraron eventos ya conocidos asociados con Tykerb (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS) y, en algunos casos, dolor en el cuero cabelludo, taquicardia sinusal (con electrocardiograma normal) o inflamación de la mucosa.

El lapatinib (Tykerb) no se elimina por vía renal en cantidades destacables y su porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas es muy elevado, por lo que no se espera que la hemodiálisis favorezca su eliminación.

Se aplicarán las medidas adicionales que estén clínicamente indicadas o las que recomiende el centro nacional de toxicología, de haberlo.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Modo de acción

El lapatinib es un nuevo inhibidor de cinasas, de la clase de las 4-anilinoquinazolinás, con un modo de acción único: inhibe de forma potente, selectiva y reversible los dominios tirosincinásicos intracelulares de los receptores EGFR (ErbB1) y HER2/neu (ErbB2) con valores de K_i^{app} estimados de 3 y 13 nM, respectivamente, y se disocia lentamente de esos receptores (vida media igual o superior a 300 minutos). Esta disociación es más lenta que la del resto de los inhibidores de cinasas 4-anilinoquinazolinicos estudiados. El lapatinib inhibe la proliferación de células tumorales inducida por el ErbB, tanto *in vitro* como en distintos modelos animales.

Además de su actividad en monoterapia, en un estudio *in vitro* en el que el lapatinib se administró con 5-fluorouracilo (el metabolito activo de la capecitabina) en cuatro líneas celulares tumorales se demostró un efecto aditivo. Se desconoce la importancia clínica de estos datos *in vitro*.

La combinación de Tykerb y trastuzumab podría ofrecer modos de acción complementarios y posibles mecanismos de resistencia que no se superponen. Los efectos antiproliferativos del lapatinib se evaluaron en líneas celulares pretratadas con trastuzumab. El lapatinib conservó una significativa actividad contra líneas celulares de cáncer de mama portadoras de amplificaciones de *HER2*, que habían sido elegidas por su crecimiento a largo plazo en un medio que contenía trastuzumab *in vitro*, y ejerció un efecto sinérgico con el trastuzumab en estas líneas celulares. Estos hallazgos indican que no existe resistencia cruzada entre estos dos fármacos anti-HER2/neu (ErbB2).

Las células de cáncer de mama hormonossensible (con receptores de estrógenos [ER+] o con receptores de progesterona [PgR+]) que coexpresan HER2 tienden a ser resistentes a los tratamientos endocrinos conocidos. En las células de cáncer de mama hormonossensible que inicialmente carecen de receptores EGFR o HER2 se estimulará su producción conforme el tumor se haga resistente al tratamiento endocrino. Los ensayos aleatorizados llevados a cabo en pacientes con cáncer de mama metastásico hormonossensible indican que un inhibidor de las tirosina-cinasas HER2 o EGFR puede mejorar la supervivencia sin progresión (SSP) si se añade al tratamiento endocrino.

Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

Prolongación del QT

Estudio EGF114271

El efecto de Tykerb sobre el intervalo QTc se evaluó en un estudio cruzado, comparativo con placebo, de secuencia única (placebo y tratamiento activo) y con enmascaramiento único realizado en pacientes con tumores sólidos avanzados ($N = 58$). Durante el período de tratamiento de 4 días se administraron 3 dosis de placebo idéntico: dos el día 1, por la mañana y por la noche con 12 horas de diferencia entre ambas, y la restante el día 2 por la mañana. A continuación se administraron 3 dosis de 2000 mg de Tykerb de la misma forma. Se hicieron determinaciones (electrocardiograma y muestras para farmacocinética) al inicio y en los mismos momentos del día 2 y del día 4.

En la población evaluable ($N = 37$), la $\Delta\Delta Q_{TcF}$ media máxima (intervalo de confianza [IC] del 90%) de 8,75 ms (4,08; 13,42) se observó 10 horas después de la tercera dosis de 2000 mg de Tykerb. La $\Delta\Delta Q_{TcF}$ superó el umbral de 5 ms y el límite superior de los IC del 90% sobrepasó el umbral de 10 ms en varios momentos. Los resultados de la población del análisis de la farmacodinámica ($N = 52$) concordaron con los de la población evaluable (la $\Delta\Delta Q_{TcF}$ máxima [IC del 90%] de 7,91 ms [4,13; 11,68] se observó 10 horas después de la tercera dosis de Tykerb). Los análisis de la relación entre la farmacocinética y la farmacodinámica confirmaron que existe una relación directa entre las concentraciones plasmáticas del lapatinib y la $\Delta\Delta Q_{TcF}$.

Farmacocinética

Absorción

Luego de la administración oral de Tykerb, la absorción del lapatinib es incompleta y variable (el coeficiente de variación del AUC oscila entre el 50% y el 100% aproximadamente). Las concentraciones séricas se alcanzan después de una mediana de 0,25 horas (entre 0 y 1,5 horas). Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) de lapatinib se alcanzan alrededor de 4 horas después de la administración. Con la administración diaria de 1250 mg se alcanzan medias geométricas en el estado de equilibrio (IC del 95%) de 2,43 (1,57; 3,77) $\mu\text{g/ml}$ para la $C_{m\acute{a}x}$ y 36,2 (23,4; 56) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ para el AUC.

La exposición sistémica al lapatinib aumenta cuando el fármaco se administra con alimentos (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN e INTERACCIONES). Las AUC del lapatinib fueron alrededor de 3 y 4 veces mayores (y las $C_{m\acute{a}x}$ alrededor de 2,5 y 3 veces mayores) cuando el medicamento se administró con una comida hipolípida (5% de grasa [500 calorías]) o hiperlipídica (50% de grasa [1000 calorías]), respectivamente.

Distribución

El lapatinib se une en gran porcentaje ($> 99\%$) a la albúmina y la glucoproteína ácida α -1. Estudios *in vitro* indican que el lapatinib es sustrato de los transportadores proteínicos BCRP (ABCG2) y gpP (ABCB1). Además se ha demostrado que, con concentraciones equiparables a las que se alcanzan en clínica, el lapatinib inhibe *in vitro* la gpP (CI_{50} 2,3 $\mu\text{g/ml}$), la BCRP (CI_{50} 0,014 $\mu\text{g/ml}$) y el transportador de captación hepática OATP1B1 (CI_{50} 2,3 $\mu\text{g/ml}$). Se desconoce la importancia clínica de estos efectos sobre la farmacocinética de otros fármacos o la actividad farmacológica de otros antineoplásicos. El lapatinib no inhibe de manera significativa los transportadores renales de aniones orgánicos (OAT) o de cationes orgánicos (OCT) (las CI_{50} obtenidas *in vitro* fueron $\geq 6,9$ $\mu\text{g/ml}$).

Biotransformación y metabolismo

El lapatinib sufre un metabolismo intenso, principalmente por parte de las isoformas CYP3A4 y CYP3A5 y en menor medida por parte de las isoformas CYP2C19 y CYP2C8, que da lugar a diversos metabolitos oxidados. Ninguno de ellos representa más del 14% de la dosis recuperada en las heces o del 10% de la concentración plasmática de lapatinib.

Eliminación

La vida media del lapatinib después de su administración en dosis única aumenta conforme aumenta la dosis. No obstante, con la administración diaria de Tykerb se alcanza el estado de equilibrio al cabo de 6-7 días, lo cual indica que la vida media efectiva es de aprox. 1 día. El lapatinib se elimina predominantemente por metabolismo a través de las isoformas CYP3A4/5. La vía principal de eliminación del lapatinib y sus metabolitos es la fecal, y menos del 2% de la dosis se excreta en la orina (en forma de lapatinib y metabolitos). La cantidad mediana de lapatinib recuperada en las heces supone el 27% (intervalo de 3% a 67%) de una dosis administrada por vía oral.

Evaluación *in vitro* de la capacidad de interacción farmacológica

Con concentraciones equiparables a las que se alcanzan en clínica, el lapatinib inhibe *in vitro* la CYP3A (K_i entre 0,6 y 2,3 $\mu\text{g/ml}$) y la CYP2C8 (0,3 $\mu\text{g/ml}$). El lapatinib no inhibió de manera significativa las siguientes enzimas de los microsomas hepáticos humanos: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o UGT (las CI_{50} obtenidas *in vitro* fueron $\geq 6,9 \mu\text{g/ml}$).

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha confirmado la farmacocinética de Tykerb en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

El análisis de los resultados de cada estudio indica que la edad no afecta la farmacocinética del lapatinib. Al evaluar los datos combinados, que abarcan edades de 18 a 82 años, no se aprecia ningún efecto obvio.

Sexo biológico

El sexo biológico no afecta la farmacocinética del lapatinib. Al evaluar los datos combinados, integrados por más de 300 mujeres y más de 450 hombres, no se aprecia ninguna diferencia obvia.

Raza u origen étnico

Los datos experimentales disponibles no indican la existencia de diferencias obvias derivadas de la raza o el origen étnico.

Disfunción renal

No se ha estudiado específicamente la farmacocinética del lapatinib en pacientes con disfunción renal ni en pacientes hemodializadas. Sin embargo, es improbable que la disfunción renal afecte la farmacocinética del lapatinib ya que menos del 2% de la dosis administrada se elimina por vía renal (en forma de lapatinib inalterado y metabolitos).

Disfunción hepática

La farmacocinética del lapatinib se estudió en sujetos con disfunción hepática moderada ($N = 8$) o severa ($N = 4$) y en un grupo de 8 sujetos sanos de referencia. Después de una dosis oral única de 100 mg, la exposición sistémica (AUC) al lapatinib aumentó alrededor del 56% y del 85% en los pacientes con disfunción hepática moderada y severa, respectivamente. La administración de Tykerb a pacientes con disfunción hepática exige cautela debido al aumento de la exposición al fármaco. Se recomienda reducir la dosis en las pacientes con disfunción hepática severa preexistente. En las pacientes que presenten hepatotoxicidad severa durante el tratamiento se debe suspender permanentemente el uso de Tykerb (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Farmacogenómica

No se han estudiado los polimorfismos (de enzimas metabolizadoras, transportadores, receptores u otras proteínas) que pudieran influir en la farmacocinética del lapatinib.

En un subestudio genético de un ensayo realizado con Tykerb en monoterapia se observó que los alelos DQA1*02:01 y DRB1*07:01 del HLA se asociaban a hepatotoxicidad (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Los datos de dos estudios aleatorizados realizados en pacientes con enfermedad metastásica (EGF111438 [CEREBREL] y EGF108919 [COMPLETE]) indican que la eficacia de Tykerb combinado con quimioterapia es inferior a la del trastuzumab combinado con quimioterapia.

La combinación de Tykerb con trastuzumab se evaluó en el estudio clínico aleatorizado EGF104900 y se vio que tenía una eficacia superior a la de Tykerb en monoterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico que habían presentado progresión con un esquema terapéutico anterior que contenía trastuzumab.

Tykerb también se estudió en combinación con letrozol y esta combinación resultó ser más eficaz que el letrozol en monoterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico HER2+ y RH+.

Véanse los detalles más adelante.

Tykerb no está indicado como tratamiento adyuvante.

Combinación de Tykerb y capecitabina

Estudio EGF100151

La eficacia y la seguridad de Tykerb combinado con capecitabina en el cáncer de mama se evaluaron en el estudio aleatorizado de fase III EGF100151. Las pacientes elegidas para participar en el estudio padecían un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con hiperexpresión de HER2/neu (ErbB2) (inmunohistoquímica [IHQ] 3+ o IHQ 2+ y análisis por hibridación fluorescente *in situ* [FISH] positivo) que había presentado progresión luego de un tratamiento anterior con taxanos, antraciclinas y trastuzumab. En todas las pacientes se determinó la FEVI (por ecocardiografía o ventriculografía nuclear [MUGA]) antes de iniciar el tratamiento con Tykerb, a fin de comprobar que la FEVI inicial estuviera dentro de los límites

institucionales de la normalidad. En los estudios clínicos, para comprobar que la FEVI no hubiera descendido por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) institucional, durante el tratamiento con Tykerb se hicieron determinaciones de la FEVI cada 8 semanas aproximadamente. La mayoría de los descensos de la FEVI (> 60% de los casos) se observaron durante las primeras 9 semanas de tratamiento, aunque los datos disponibles sobre exposición prolongada eran escasos.

Las pacientes fueron aleatorizadas a un tratamiento con 1250 mg de Tykerb una vez al día (sin interrupción) más capecitabina (2000 mg/m² al día los días 1 a 14 cada 21 días) o bien capecitabina sola (2500 mg/m² al día los días 1 a 14 cada 21 días). El tratamiento experimental se administró hasta la progresión de la enfermedad o el retiro por otro motivo. La variable principal fue el tiempo transcurrido hasta la progresión (TP) evaluado por un grupo de expertos independiente. Los resultados que se presentan a continuación corresponden tanto a la evaluación de los investigadores como a la revisión que efectuó el grupo de expertos independiente.

Los resultados obtenidos hasta la fecha tope para la inclusión de datos de 3 de abril de 2006 (momento en que se dejó de admitir pacientes en el estudio), mostraron un aumento significativo del TP en las pacientes tratadas con lapatinib más capecitabina (representativo de una reducción del 43% en el riesgo de progresión de la enfermedad o de muerte por cáncer de mama en comparación con la monoterapia con capecitabina, según la evaluación del grupo de expertos independiente). Véase la Tabla 7.

Tabla 7 Estudio EGF100151: datos principales de eficacia (tiempo transcurrido hasta la progresión, TP; tasa de respuesta global, TRG)

Criterio de eficacia	Evaluación independiente		Evaluación de los investigadores	
	Tykerb + capecitabina (N = 198)	Capecitabina sola (N = 201)	Tykerb + capecitabina (N = 198)	Capecitabina sola (N = 201)
TP				
Progresión o muerte por cáncer de mama	41%	51%	61%	63%
Mediana de la SSP (semanas)	27,1	18,6	23,9	18,3
Cociente de riesgos instantáneos, IC del 95% (valor de p)	0,57 (0,43; 0,77) 0,00013		0,72 (0,56; 0,92) 0,00762	
TRG, IC del 95%	23,7% (18,0; 30,3)	13,9% (9,5; 19,5)	31,8% (25,4; 38,8)	17,4% (12,4; 23,4)

IC = intervalo de confianza

La tasa de respuesta global determinada por el grupo de expertos independiente fue del 23,7% en las pacientes tratadas con Tykerb más capecitabina y del 13,9% en aquellas que solo

recibieron capecitabina. La duración mediana de la respuesta fue de 32,1 y 30,6 semanas, respectivamente.

Según el grupo de expertos independiente, en el grupo de la combinación hubo 4 (2%) progresiones en el sistema nervioso central (SNC) y 13 (6%) en el grupo de la capecitabina sola (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS - Efecto de Tykerb sobre las metástasis en el SNC).

Hasta la fecha de suspensión del reclutamiento (3 de abril de 2006) se había asignado tratamiento experimental aleatorio a 399 pacientes y otras 9 estaban en proceso de selección. A estas últimas 9 pacientes y a las que ya recibían la capecitabina en monoterapia se les ofreció el tratamiento con la combinación. En total se asignó la combinación a 207 pacientes y la capecitabina en monoterapia a 201 pacientes.

En la Tabla 8 se resume el análisis de los datos de supervivencia obtenidos hasta el 1 de octubre de 2008.

Tabla 8 Estudio EGF100151: datos principales de eficacia (supervivencia global, SG)

Criterio de eficacia	Tykerb + capecitabina (N = 207)	Capecitabina sola (N = 201)
SG		
Fallecidas	81%	86%
Mediana de la SG (semanas)	75,0	64,7
Cociente de riesgos instantáneos, IC del 95% (valor de <i>p</i>)	0,87 (0,71; 1,08) 0,210	

Después de la suspensión del estudio, 36 pacientes del grupo de la capecitabina pasaron a recibir Tykerb más capecitabina, y en 26 de ellas el cambio de grupo se hizo antes de que progresara la enfermedad durante el tratamiento con capecitabina sola. Para aislar el efecto del tratamiento en el contexto del cambio de grupo, se llevó a cabo un análisis de regresión de Cox en el que el cambio de grupo se consideró covariable cronodependiente y efecto del tratamiento. En este análisis se constató una reducción clínicamente relevante del 20% en el riesgo de muerte, con un cociente de riesgos instantáneos (CRI) de 0,80 para el efecto del tratamiento (IC del 95%: 0,64; 0,99; *p* = 0,043).

Estudio EGF111438 (CEREBEL)

En un estudio aleatorizado de fase III (EGF111438; N = 540) se comparó el efecto de Tykerb en combinación con capecitabina frente a trastuzumab en combinación con capecitabina sobre la incidencia de la afectación en el SNC como primer lugar de recidiva en mujeres con cáncer de mama metastásico e hiperexpresión del HER2. Se aleatorizó a las pacientes a un tratamiento con 1250 mg de Tykerb una vez al día (sin interrupción) más capecitabina (2000 mg/m² al día los días 1 a 14 cada 21 días) o con la combinación de trastuzumab (dosis de ataque de 8 mg/kg seguida de infusiones de 6 mg/kg cada 3 semanas) más capecitabina (2500 mg/m² al día los días 1 a 14 cada 21 días). La aleatorización se estratificó en función de la presencia o ausencia de tratamiento anterior con trastuzumab y del número de tratamientos anteriores contra la enfermedad metastásica (ninguno o ≥ 1 línea). El estudio se detuvo al detectarse en un análisis

intermedio previsto ($N = 475$) una eficacia superior de la combinación de trastuzumab más capecitabina y una baja incidencia de eventos en el SNC.

El análisis final confirmó que los resultados de la variable principal no eran concluyentes debido al reducido número de eventos en el SNC (8 pacientes [3,2%] del grupo tratado con Tykerb más capecitabina presentaron metástasis en el SNC como primer sitio de progresión, frente a 12 [4,8%] del grupo de trastuzumab más capecitabina) (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS - Efecto de Tykerb sobre las metástasis en el SNC). En la Tabla 9 se presentan los resultados finales de SSP y SG. El análisis final confirmó la eficacia superior de la combinación de trastuzumab más capecitabina.

Tabla 9 Estudio EGF111438: datos principales de eficacia (SSP, SG)

Criterio de eficacia	SSP evaluada por los investigadores		SG	
	Tykerb + capecitabina	Trastuzumab + capecitabina	Tykerb + capecitabina	Trastuzumab + capecitabina
Todas las pacientes				
<i>N</i>	271	269	271	269
Cantidad de pacientes (%) con evento ¹	59%	50%	26%	22%
Estimador de Kaplan-Meier (meses) ^a				
Mediana (IC del 95%)	6,6 (5,7; 8,1)	8,0 (6,1; 8,9)	22,7 (19,5; -)	27,3 (23,7; -)
CRI con estratificación ^b				
CRI (IC del 95%)	1,30 (1,04; 1,64)		1,34 (0,95; 1,90)	
Valor de <i>p</i>	0,021		0,095	
Pacientes con tratamiento anterior con trastuzumab				
<i>N</i>	167	159	167	159
Cantidad de pacientes (%) con evento ¹	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Mediana (IC del 95%)	6,6 (5,7; 8,3)	6,1 (5,7; 8,0)	22,7 (20,1; -)	27,3 (22,5; 33,6)
CRI (IC del 95%)	1,13 (0,85; 1,50)		1,18 (0,76; 1,83)	
Pacientes sin tratamiento anterior con trastuzumab				
<i>N</i>	104	110	104	110
Cantidad de pacientes (%) con evento ¹	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Mediana (IC del 95%)	6,3 (5,6; 8,1)	10,9 (8,3; 15,0)	NE ² (14,6; -)	NE ² (21,6; -)
CRI (IC del 95%)	1,70 (1,15; 2,50)		1,67 (0,94; 2,96)	

^a. La SSP fue tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la fecha de primera progresión del cáncer o de la muerte por cualquier causa, o hasta la fecha de censura estadística de los datos.

^b. Estimador del CRI del tratamiento según el modelo de Pike: > 1 indica un mayor riesgo con la combinación de Tykerb más capecitabina que con la de trastuzumab más capecitabina.

¹. El evento de interés para la SSP es «progresión» o «muerte» y para la SG es «muerte por cualquier causa».

². NE = no se evaluó porque no se alcanzó la mediana.

Efecto de Tykerb sobre las metástasis en el SNC

En términos de las respuestas objetivas se ha constatado que la monoterapia con Tykerb tiene una actividad mínima en el tratamiento de las metástasis en el SNC confirmadas.

Tykerb no se recomienda para la prevención de metástasis en el SNC.

Combinación de Tykerb y trastuzumab

Estudio EGF104900

En el estudio aleatorizado EGF104900 se evaluaron la eficacia y la seguridad de Tykerb combinado con trastuzumab en el cáncer de mama metastásico.

Para poder ser incluidas en el estudio, las pacientes debían presentar un cáncer de mama metastásico con amplificación del gen *ErbB2* (o con hiperexpresión de la proteína) y haber recibido anteriormente un tratamiento con antraciclinas y taxanos. El protocolo exigía además que los investigadores consignaran que la paciente había presentado progresión de la enfermedad durante el último tratamiento con trastuzumab recibido contra el cáncer metastásico. La mediana de esquemas terapéuticos anteriores que contenían trastuzumab recibidos contra el cáncer metastásico fue de 3. Se aleatorizó a las pacientes a recibir tratamiento con 1000 mg de Tykerb por vía oral una vez al día más trastuzumab (dosis de ataque de 4 mg/kg por vía intravenosa seguida de 2 mg/kg por vía intravenosa una vez a la semana) (N = 148) o con 1500 mg de Tykerb por vía oral una vez al día (N = 148). Las pacientes que presentaran progresión objetiva de la enfermedad después de recibir Tykerb en monoterapia durante al menos 4 semanas podían pasar a recibir el tratamiento combinado. De las 148 pacientes que recibieron la monoterapia, 77 (52%) optaron por recibir el tratamiento de combinación en el momento de la progresión de la enfermedad.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la SSP en pacientes con cáncer de mama metastásico tratadas con Tykerb y trastuzumab en comparación con las tratadas con Tykerb en monoterapia. Los objetivos secundarios fueron comparar entre ambos grupos de tratamiento la SG, la tasa global de respuesta tumoral, la tasa de beneficio clínico y el tiempo transcurrido hasta la respuesta.

La edad mediana era de 51 años y el 13% de las pacientes tenían 65 años o más. El 94% eran de raza blanca. La mayoría de las pacientes en ambos grupos presentaban afectación visceral (215 pacientes [73%] en total). La mitad de la población experimental presentaba negatividad de receptores de estrógeno y de receptores de progesterona (150 pacientes [51%] en total). En la Tabla 10 y la Tabla 11 se presentan resúmenes de las variables de eficacia y de los datos de SG, respectivamente. En la Tabla 12 se presentan los resultados del análisis por subgrupos del factor de estratificación predefinido (presencia o ausencia de receptores hormonales).

Tabla 10 **Estudio EGF104900: datos principales de eficacia (SSP, CRI, TR)**

	Tykerb + trastuzumab (N = 148)	Tykerb solo (N = 148)
Mediana de SSP¹, semanas (IC del 95%)	12,0 (8,1; 16,0)	8,1 (7,6; 9,0)

	Tykerb + trastuzumab (N = 148)	Tykerb solo (N = 148)
CRI (IC del 95%)	0,73 (0,57; 0,93)	
valor de p	0,008	
TR (%)	10,3	6,9
(IC del 95%)	(5,9; 16,4)	(3,4; 12,3)

¹ Estimador de Kaplan-Meier.

Tabla 11 Estudio EGF104900: datos principales de eficacia (SG)

	Tykerb + trastuzumab (N = 148)	Tykerb solo (N = 148)
Fallecidas	105	113
Mediana de la SG (meses) ¹	14,0	9,5
(IC del 95%)	(11,9; 17,2)	(7,6; 12,0)
CRI, IC del 95%	0,74 (0,57; 0,97)	
valor de p	0,026	

¹ Estimador de Kaplan-Meier.

Tabla 12 Estudio EGF104900: datos principales de eficacia (SSP, SG) correspondientes al subgrupo de negatividad de receptores hormonales

	Tykerb + trastuzumab (N = 75)	Tykerb solo (N = 75)	CRI (IC del 95%)
SSP	15,4 semanas (8,4; 16,9)	8,2 semanas (7,4; 9,3)	0,73 (0,52; 1,03)
SG	17,2 meses (13,9; 19,2)	8,9 meses (6,7; 11,8)	0,62 (0,42; 0,90)

Combinación de Tykerb y letrozol

Estudio EGF30008

Se ha estudiado el empleo de Tykerb en combinación con letrozol para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico y positividad de receptores hormonales (receptores de estrógeno [ER+] o de progesterona [PgR+]).

El ensayo EGF30008 fue un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento, comparativo con placebo, realizado en pacientes con cáncer de mama hormonosensible localmente avanzado o metastásico que no habían recibido tratamiento anterior para el cáncer metastásico. Se aleatorizó a 1286 pacientes a un tratamiento con 2,5 mg de letrozol una vez al día más 1500 mg de Tykerb una vez al día (N = 642) o con letrozol más placebo (N = 644). La aleatorización se estratificó con arreglo a los sitios de afectación y al uso anterior de tratamiento antiestrogénico adyuvante. El estado de los receptores HER2 se determinó retrospectivamente en el laboratorio central. De todas las pacientes aleatorizadas al tratamiento, 219 tenían tumores que hiperexpresaban el HER2 (la «población HER2+», que era la población principal predefinida para el análisis de la eficacia).

En la población HER2+, la SSP determinada por los investigadores fue significativamente mayor con letrozol más Tykerb que con letrozol más placebo (véase la Tabla 13).

Tabla 13 Estudio EGF30008: datos principales de eficacia (SSP)

	Población HER2+	
	TYKERB 1500 mg/d + letrozol (2,5 mg/d) N = 111	Letrozol solo (2,5 mg/d) N = 108
Mediana de SSP, semanas (IC del 95%)	35,4 (24,1; 39,4)	13,0 (12,0; 23,7)
CRI	0,71 (0,53; 0,96)	
Valor de p	0,019	

En un análisis de regresión de Cox previsto por el protocolo se confirmó el beneficio sobre la SSP obtenido con Tykerb más letrozol en la población HER2+ (CRI = 0,65 [IC del 95%: 0,47; 0,89] $p = 0,008$). Además del beneficio sobre la SSP que se observó en esta población, con la combinación de Tykerb más letrozol aumentaron la tasa de respuestas objetivas con respecto a la observada con el letrozol solo (27,9% y 14,8%, respectivamente) y la tasa de beneficio clínico (47,7% y 28,7%, respectivamente).

Cuando se hizo el análisis final de la SSP (luego de una mediana de seguimiento de 2,64 años), los datos de SG no estaban maduros y no había diferencia significativa entre los grupos de tratamiento de la población HER2+, circunstancia que no varió después de un período de seguimiento adicional (mediana > 7,5 años; Tabla 14).

Tabla 14 Estudio EGF30008: datos principales de eficacia (SG en la población HER2+)

	Tykerb (1500 mg/d) + letrozol (2,5 mg/d)	Letrozol (2,5 mg/d) + placebo
SG	N = 111	N = 108
Análisis previsto de la SG (realizado en el momento del análisis final de la SSP, el 3 de junio de 2008)		
Mediana de seguimiento (años)	2,64	2,64
Fallecidas	50 (45%)	54 (50%)
CRI ^a , IC del 95%, (valor de <i>p</i>) ^b	0,77 (0,52; 1,14) 0,185	
Análisis final de SG (análisis <i>a posteriori</i> realizado el 7 de agosto de 2013)		
Mediana de seguimiento (años)	7,78	7,55
Fallecidas	86 (77%)	78 (72%)
CRI, IC del 95%	0,97 (0,7; 1,3)	
Valor de <i>p</i>	0,842	

Medianas obtenidas con el análisis de Kaplan-Meier; el CRI y los valores de p proceden de un modelo de regresión de Cox con ajuste por factores pronósticos importantes.

- Estimador del cociente de riesgos instantáneos del tratamiento: < 1 indica un menor riesgo con la 2,5 mg de letrozol + 1500 mg de Tykerb que con 2,5 mg de letrozol + placebo.
- Valor de p obtenido con un modelo de regresión de Cox en el que se estratificó por el sitio de la enfermedad y por la presencia o ausencia de tratamiento adyuvante anterior en el momento de la selección.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Seguridad farmacológica

Ni en una serie de estudios de seguridad farmacológica *in vitro* ni en los estudios con animales *in vivo* llevados a cabo con el lapatinib se detectaron efectos neurológicos, respiratorios o cardiovasculares.

Toxicidad tras dosis repetidas

Se evaluó el lapatinib en estudios de toxicidad tras dosis repetidas de hasta 6 meses de duración en ratas y de hasta 9 meses en perros. Los principales efectos relacionados con el tratamiento fueron la inflamación y la atrofia de la piel y las estructuras anejas y la degeneración y la inflamación del tubo digestivo y los órganos accesorios del aparato digestivo (incluido el hígado), la glándula mamaria y la próstata. Estos efectos se observaron con dosis de ≥ 60 mg/kg/d en las ratas y de ≥ 40 mg/kg/d en los perros. La dosis (máxima) sin efecto adverso observado (NOAEL) fue de 60 mg/kg/d en las ratas macho y de 10 mg/kg en las ratas hembra, y las AUC calculadas fueron de 24,7 y 25,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, respectivamente. En los perros macho y hembra, la NOAEL fue de 10 mg/kg/d y las AUC calculadas fueron de 5,4 y 8,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, respectivamente. Las exposiciones sistémicas alcanzadas con esas dosis corresponden a 0,5 y 0,6 veces la exposición clínica (en el caso de las ratas macho y hembra, respectivamente) y a 0,1 y 0,2 veces la exposición clínica (en el caso de los perros macho y hembra, respectivamente).

Carcinogenia y mutagenia

En los estudios de carcinogenia realizados con el lapatinib por vía oral se observaron lesiones cutáneas severas con las dosis máximas evaluadas (150 y 300 mg/kg/d en los ratones macho y 300 mg/kg/d en los ratones hembra; y 500 mg/kg/d en las ratas macho y 300 mg/kg/d en las ratas hembra). Con respecto a personas tratadas con 1250 mg de Tykerb y 2000 mg/m² de capecitabina, estas dosis dieron lugar a exposiciones (AUC) hasta 1,7 mayores en el caso de los ratones y las ratas macho y hasta 12 veces mayores en el caso de las ratas hembra. No hubo indicios de carcinogenia en los ratones. Se observó un aumento de la incidencia de hemangioma benigno de ganglio linfático mesentérico en los machos de rata tratados con 120 mg/kg/d y en las hembras de rata tratadas con 180 mg/kg/d, pero quedaba dentro del intervalo correspondiente al grupo histórico de referencia. También se observó una mayor frecuencia de infartos renales y necrosis papilar en las ratas hembra tratadas con ≥ 60 mg/kg/d y 180 mg/kg/d, respectivamente, que equivalen a exposiciones aprox. 5,8 y 8,2 veces mayores, respectivamente, que la exposición alcanzada en personas tratadas con 1250 mg de lapatinib y 2000 mg/m² de capecitabina. No está clara la relevancia de estos hallazgos renales para el ser humano. El lapatinib no fue clastógeno ni mutágeno en una serie de pruebas formada por el ensayo de aberraciones cromosómicas en células de hámster chino, la prueba de Ames, el ensayo de aberraciones cromosómicas en linfocitos periféricos humanos y un ensayo *in vivo* de aberraciones cromosómicas en médula ósea de rata.

Toxicidad para la función reproductora

Los datos relativos al efecto de Tykerb (lapatinib) sobre la función reproductora se pueden consultar en el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR.

INCOMPATIBILIDADES

No se conoce ninguna.

CONSERVACIÓN

Precauciones especiales de conservación

Véase la caja plegable.

Tykerb no debe usarse después de la fecha de caducidad («EXP») indicada en el envase.

Tykerb debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños.

INSTRUCCIONES DE USO Y DE MANIPULACIÓN

Sin información destacable.

No todas las presentaciones están disponibles en todos los países.

Precauciones especiales de eliminación

Todo producto no utilizado o material de desecho deberá eliminarse de conformidad con las normas locales.

Fabricante:

S.C. Sandoz S.R.L Mures, Rumania

Contenido neto:

Caja x 70 comprimidos recubiertos con película.

Prospecto internacional

2018-PSB/GLC-0942-s

Información publicada en: Agosto de 2018

= marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza