



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

LAPATINIB

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la tirosina quinasa del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).

Código ATC: L01EH01.

3.1. Farmacodinamia

Lapatinib, una 4-anilinoquinazolina, es un inhibidor de los dominios intracelulares tirosina quinasa de los receptores EGFR (ErbB1) y HER2 (ErbB2) (valores estimados de K_i^{app} de 3 nM y 13 nM, respectivamente) con una velocidad de eliminación lenta desde estos receptores (vida media mayor 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.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Se desconoce la biodisponibilidad absoluta tras la administración oral de lapatinib, pero ésta es incompleta y variable (aproximadamente un 70% de coeficiente de variación en el área bajo la curva de la concentración plasmática o AUC). Las concentraciones séricas aparecen con un retraso de la mediana del tiempo de 0,25 horas (intervalo de 0 a 1,5 horas). El pico de las concentraciones plasmáticas (C_{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%) $\mu\text{g/mL}$ y valores de AUC de 36,2 (79%) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$.

La exposición sistémica a lapatinib aumenta cuando se administra con alimentos.

Los valores de 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, en comparación con la administración en ayunas. La exposición sistémica a lapatinib también se ve afectada por la hora de administración en relación con la ingesta de alimentos.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Distribución

Lapatinib se une altamente (más de un 99%) a albúmina y a alfa 1 glicoproteína ácida. Los estudios *in vitro* indican que lapatinib es un sustrato para los transportadores BCRP (ABCG1) y p-glicoproteína (ABCB1). Lapatinib también ha mostrado *in vitro* que inhibe la salida de transportadores, y también la recaptación hepática del transportador OATP1B1, a unas concentraciones clínicamente relevantes (los valores de CI_{50} fueron iguales a 2,3 $\mu\text{g/mL}$). No se conoce el significado clínico de estos efectos en la farmacocinética de otros medicamentos o la actividad farmacológica de otros agentes anticancerígenos.

Biotransformación

Lapatinib se metaboliza extensamente, principalmente por CYP3A4 y CYP3A5, con una contribución menor de CYP2C19 y CYP2C8, a una variedad de metabolitos oxidados, ninguno de los cuales representa más de un 14% de la dosis recuperada en las heces o el 10% de las concentraciones de lapatinib en plasma.

Lapatinib inhibe CYP3A (K_i 0,6 a 2,3 $\mu\text{g/mL}$) y CYP2C8 (0,3 $\mu\text{g/mL}$) *in vitro* a concentraciones clínicamente relevantes. Lapatinib no inhibió significativamente las siguientes enzimas en microsomas hepáticos humanos: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, y CYP2D6 o enzimas UGT (los valores de CI_{50} *in vitro* fueron mayores o iguales a 6,9 $\mu\text{g/mL}$).

Eliminación

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de lapatinib se examinó en pacientes con insuficiencia hepática moderada ($n=8$) o grave ($n=4$) (escala de Child-Pugh de 7 - 9, o mayor de 9, respectivamente) y en 8 pacientes control sanos. La exposición sistémica (AUC) a lapatinib después de una dosis única oral de 100 mg, aumentó aproximadamente un 56% y 85% en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, respectivamente. La administración de lapatinib en pacientes con insuficiencia hepática debe realizarse con precaución.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Se estudió lapatinib en ratas y conejas en periodo de gestación a dosis de 30, 60 y 120 mg/kg/día. No hubo efectos teratogénicos, sin embargo, a dosis \geq 60 mg/kg/día (4 veces la exposición clínica esperada en humanos) en ratas ocurrieron anomalías menores (arteria umbilical del lado izquierdo, costilla cervical y osificación precoz). En conejos, lapatinib se asoció con toxicidad maternal a dosis de 60 y 120 mg/kg/día (8% y 23% de la exposición clínica esperada en humanos) y abortos a dosis de 120 mg/kg/día. A dosis \geq 60 mg/kg/día hubo disminución del peso corporal fetal y variaciones esqueléticas menores. En el estudio de desarrollo pre y post natal en ratas, entre el nacimiento y el día 21 se observó una disminución de la supervivencia de las crías a dosis de 60 mg/kg/día o mayores (5 veces la exposición clínica esperada en humanos). En este ensayo, la dosis mayor sin efecto fue 20 mg/kg/día.

En estudios de carcinogenicidad oral con lapatinib se observaron lesiones graves de piel a las dosis más altas estudiadas, que produjeron unas exposiciones, en base al AUC, de hasta 2 veces en ratones y ratas macho, y de hasta 15 veces en ratas hembra, en comparación con la exposición en humanos que reciben dosis de 1.250 mg de lapatinib una vez al día. No hubo evidencia de carcinogenicidad en ratones. En ratas, la incidencia de hemangioma benigno de los ganglios linfáticos mesentéricos en algunos grupos fue mayor que en los controles simultáneos. También hubo un aumento de infartos renales y necrosis papilar en ratas hembra sometidas a exposiciones de 7 y 10 veces la exposición en humanos que reciben dosis de 1.250 mg de lapatinib una vez al día. La relevancia de estos hallazgos en humanos es incierta.

No hubo efectos en la función gonadal, el apareamiento o la fertilidad de ratas hembras y machos, a dosis de hasta 120 mg/kg/día (hembras) y hasta 180 mg/kg/día (machos) (8 y 3 veces la exposición clínica esperada en humanos, respectivamente). Se desconoce el efecto en la fertilidad de humanos.

Lapatinib no fue clastogénico o mutagénico en una batería de ensayos que incluyó ensayo de aberración cromosómica en hámster chinos, prueba de Ames, ensayo de aberración cromosómica en linfocitos humanos y un ensayo *in vivo* de aberración cromosómica de médula ósea en ratas.

4. INDICACIONES

Tratamiento combinado con capecitabina en pacientes con cáncer de mama metastásico o avanzado cuyos tumores sobreexpresan HER2 (ErbB2) y que han recibido antraciclina, taxano y trastuzumab.

Tratamiento combinado de lapatinib y letrozol en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, en etapa avanzada o metastásico cuyos tumores sobreexpresan HER2 (ErbB2/neu).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Tratamiento combinado con capecitabina en pacientes con cáncer de mama metastásico o avanzado cuyos tumores sobre expresan HER2 (ErbB2) y que han recibido antraciclina, taxano y trastuzumab:

1.250 mg al día.

Tratamiento combinado de lapatinib y letrozol en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, en etapa avanzada o metastásico cuyos tumores sobre expresan HER2 (ErbB2/neu):

1.500 mg al día.

5.2. Dosis máxima

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

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

El tratamiento con lapatinib se debe interrumpir cuando se observen cambios graves en la función hepática y no se debe reiniciar.

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.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Los datos de uso de lapatinib - capecitabina en pacientes \geq de 65 años son limitados. No se observaron diferencias en la eficacia y la seguridad entre estos pacientes y los pacientes $<$ 65 años tratados con la combinación lapatinib y letrozol.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de lapatinib en menores de 18 años.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

La dosis diaria de lapatinib no se debe dividir. Lapatinib se debe tomar por lo menos una hora antes, o una hora después de las comidas. Para minimizar la variabilidad individual de los pacientes, se debe estandarizar la administración de lapatinib con relación a la ingesta de alimentos, por ejemplo, tomar siempre lapatinib una hora antes de la comida.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Las dosis olvidadas no se deben reemplazar y se debe reanudar el tratamiento con la siguiente dosis diaria programada.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Anorexia.

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: Insomnio¹.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea².

Frecuente: Cefalea¹.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida.

Frecuencia no conocida: Arritmias ventriculares/torsades de Pointes, prolongación del intervalo QT del electrocardiograma³.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: Sofocos².

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: Epistaxis², tos², disnea².

Frecuentes: Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis.

Frecuencia desconocida: Hipertensión arterial pulmonar³.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea (que puede conducir a deshidratación), náuseas, vómitos, dispepsia¹, estomatitis¹, estreñimiento¹, dolor abdominal¹.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Hiperbilirrubinemia, hepatotoxicidad.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Erupción (incluyendo dermatitis acneiforme), piel seca^{1,2}, eritrodisestesia palmar-plantar¹, alopecia², prurito².

Frecuentes: Trastornos en las uñas, incluyendo paroniquia, fisuras en la piel.

Frecuencia no conocida: Reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)³.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Dolor en las extremidades^{1,2}, dolor de espalda^{1,2}, artralgia².

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fatiga, inflamación de la mucosa¹, astenia².

¹ Estos efectos adversos fueron observados cuando lapatinib se administró en combinación con capecitabina.

² Estos efectos adversos fueron observados cuando lapatinib se administró en combinación con letrozol.

³ Reacciones adversas provenientes de notificaciones espontáneas y publicaciones.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Lapatinib es metabolizado principalmente por CYP3A4/5.

El uso concomitante de ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, a dosis de 200 mg dos veces al día, durante 7 días, la exposición sistémica a lapatinib (100 mg al día) aumentó aproximadamente 3,6 veces y la vida media aumentó 1,7 veces.

Se debe evitar la administración concomitante de lapatinib con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ej. ritonavir, saquinavir, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodona).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

La administración concomitante de lapatinib con inhibidores moderados de CYP3A4 se debe realizar con precaución y se debe hacer un cuidadoso seguimiento de las reacciones adversas clínicas.

La exposición sistémica a lapatinib disminuyó aproximadamente un 72% al administrarlo en forma conjunta con inductores conocidos de CYP3A4 (por ej. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoína o *hypericum perforatum* [hierba de San Juan]). Se debe evitar esta combinación.

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. Se debe evitar el tratamiento simultáneo con sustancias que aumentan el pH gástrico, debido a que puede disminuir la solubilidad y absorción de lapatinib.

El tratamiento previo con un inhibidor de la bomba de protones (esomeprazol) disminuyó la exposición a lapatinib en un 27% de media (rango: de 6% al 49%). Este efecto disminuye al aumentar la edad desde los 40 hasta los 60 años aproximadamente.

Efectos de lapatinib sobre otros medicamentos

Lapatinib a concentraciones clínicamente relevantes inhibe CYP3A4 *in vitro*. La administración concomitante de lapatinib con midazolam administrado por vía oral provocó un aumento de aproximadamente un 45% en el AUC de midazolam. No hubo aumento clínicamente significativo en el AUC cuando midazolam se administró por vía intravenosa. Se debe evitar la administración concomitante de lapatinib con medicamentos administrados por vía oral, de estrecho margen terapéutico y que sean sustratos de CYP3A4 (por ej. cisaprida, pimozida y quinidina).

Lapatinib a concentraciones clínicamente relevantes inhibe CYP2C8 *in vitro*. Se debe evitar la administración concomitante de lapatinib y medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos de CYP2C8 (por ej. repaglinida).

La administración concomitante de lapatinib con paclitaxel intravenoso aumentó la exposición a paclitaxel en un 23%, debido a que lapatinib inhibe el CYP2C8 y/o la Pgp. En estudios clínicos con esta combinación se ha observado un aumento de la incidencia y la gravedad de diarrea y neutropenia. Se aconseja tener precaución.

La administración concomitante de lapatinib con docetaxel administrado por vía intravenosa no afectó de manera significativa al AUC o a la C_{max} de ninguna de las



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

sustancias activas. Sin embargo, aumentó la incidencia de neutropenia inducida por docetaxel.

La administración concomitante de irinotecan (cuando se administra como parte del régimen FOLFIRI) provocó un aumento del 40% en el AUC de SN-38, el metabolito activo de irinotecan. Se desconoce el mecanismo exacto de esta interacción, pero se asume que es debido a que lapatinib inhibe una o más proteínas transportadoras.

Se deben controlar cuidadosamente las reacciones adversas cuando lapatinib se administre concomitantemente con irinotecan y se debe considerar una reducción de la dosis de irinotecan.

A concentraciones clínicamente relevantes lapatinib inhibe el transporte de la proteína Pgp *in vitro*. La administración concomitante de lapatinib con digoxina administrada por vía oral dio lugar a un aumento de aproximadamente el 80% en el AUC de digoxina. Se debe tener precaución cuando se administre lapatinib junto con medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos de la Pgp, y se recomienda una reducción en la dosis de dicho sustrato de la Pgp.

Lapatinib inhibe *in vitro* las proteínas de transporte BCRP y OATP1B1. No se ha evaluado la relevancia clínica de este efecto. No se puede excluir que lapatinib afecte la farmacocinética de los sustratos de BCRP (por ej. topotecan) y OATP1B1 (por ej. rosuvastatina).

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

Interacciones con alimentos y bebidas

La biodisponibilidad de lapatinib aumenta hasta 4 veces por los alimentos, dependiendo por ejemplo del contenido en grasa de la comida. Además, dependiendo del tipo de comida, la biodisponibilidad de lapatinib es aproximadamente de 2 a 3 veces mayor cuando se toma 1 hora después de las comidas que cuando se toma 1 hora antes de la primera comida del día

El jugo de toronja puede inhibir el CYP3A4 en la pared intestinal y aumentar la biodisponibilidad de lapatinib, por tanto, debe evitarse esta combinación.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Se ha asociado lapatinib con notificaciones de disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

Antes de iniciar el tratamiento con lapatinib se debe analizar la función cardíaca, incluyendo la prueba de FEVI, en todas las pacientes para asegurar que éstas presentan unos valores iniciales de FEVI dentro de los límites normales establecidos.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Se debe continuar evaluando la FEVI durante el tratamiento con lapatinib para asegurar que no desciende hasta niveles inaceptables.

En algunos casos, un descenso de FEVI puede ser grave y conducir a una insuficiencia cardíaca.

Se debe tener precaución si se administra lapatinib a pacientes con enfermedades que puedan provocar una prolongación del intervalo QTc (incluyendo hipopotasemia, hipomagnesemia, síndrome de prolongación del intervalo QT congénito), administración conjunta con otros medicamentos que provoquen la prolongación del intervalo QT, o situaciones que aumentan la exposición a lapatinib, como la administración conjunta de inhibidores potentes de CYP3A4. Se debe corregir la hipopotasemia o hipomagnesemia antes del tratamiento.

Se deben realizar electrocardiogramas con medidas del intervalo QT antes de iniciar el tratamiento y una o dos semanas después de iniciar el tratamiento con lapatinib. También se debe considerar la medida del ECG cuando esté clínicamente indicado, p.ej. después de iniciar un tratamiento concomitante que pueda afectar el intervalo QT o que pueda interactuar con lapatinib.

Se ha asociado lapatinib con notificaciones de toxicidad pulmonar, incluyendo enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis.

Se debe hacer un cuidadoso seguimiento de los pacientes para controlar los síntomas de toxicidad pulmonar (disnea, tos, fiebre) y suspender el tratamiento en aquellos pacientes que experimenten síntomas de grado 3 o mayores según el NCI CTCAE.

La toxicidad pulmonar puede ser grave y conducir a una insuficiencia respiratoria. Se han notificado casos mortales, aunque las causas de muerte son inciertas.

Al inicio del tratamiento se debe advertir a los pacientes de la posible aparición de hepatotoxicidad. Se debe monitorizar la función hepática (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma mensual o según criterio clínico.

Los pacientes portadores de los alelos HLA DQA1*02:01 y DRB1*07:01 presentan un riesgo elevado de hepatotoxicidad asociada a lapatinib. En poblaciones caucásicas, asiáticas, africanas e hispanas, es común la presencia de portadores con alelos HLA de riesgo (entre un 15 y un 25%) y menos común en la población japonesa (1%).

Se debe tener precaución si se prescribe lapatinib a pacientes con insuficiencia hepática de moderada a severa.

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

Durante el tratamiento con lapatinib se han notificado episodios de diarrea, incluyendo diarrea grave. La diarrea puede poner en riesgo la vida si va acompañada de deshidratación, insuficiencia renal, neutropenia y/o desequilibrios en los electrolitos, de hecho, se han notificado casos mortales.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Generalmente la diarrea aparece al principio del tratamiento con lapatinib, y casi la mitad de los pacientes la experimentan por primera vez en los 6 primeros días de tratamiento.

Al principio del tratamiento, se debe evaluar el patrón intestinal y otros síntomas (ej. fiebre, retortijones, náuseas, vómitos, mareo y sed), que permitan la identificación de cambios durante el tratamiento y ayuden a identificar a los pacientes con mayor riesgo de diarrea. Se deben dar instrucciones a los pacientes para que informen de cualquier cambio en su pauta intestinal.

En los casos de diarrea potencialmente grave, se recomienda realizar mediciones de los recuentos de neutrófilos y un control de la temperatura corporal.

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

En pacientes con alteraciones cardíacas preexistentes. Durante el tratamiento realizar pruebas de funcionalismo hepático, parámetros hematológicos, función ventricular izquierda y ECG.

En caso de presentarse eventos adversos serios como diarrea, vómito, dolor abdominal, eritrodístesia palmoplantar, debe reducirse la dosis o retirar temporalmente su administración.

8.2. Embarazo

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 se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

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.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de lapatinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No se puede predecir un efecto perjudicial sobre estas actividades en base a la farmacocinética de lapatinib. Se debe tener en cuenta la situación clínica del paciente y el perfil de seguridad de lapatinib cuando se esté considerando la capacidad del paciente para realizar tareas que requieran juicio, habilidades motoras o cognitivas.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La dosis oral máxima de lapatinib que se ha administrado en estudios clínicos es de 1.800 mg una vez al día.

Se han notificado casos de sobredosis asintomáticos y sintomáticos.

En pacientes que tomaron hasta 5.000 mg de lapatinib, los síntomas observados incluyen reacciones ya conocidas y asociadas con lapatinib y en algunos casos dolor del cuero cabelludo y/o inflamación de la mucosa.

En un caso aislado de un paciente que tomó 9.000 mg de lapatinib, también se observó taquicardia sinusal (con ECG normal).

10.2. Tratamiento

No hay antídoto específico para la inhibición de la fosforilación de tirosina de EGFR (ErbB1) y/o HER2 (ErbB2).

El tratamiento adicional debe realizarse de acuerdo con los síntomas clínicos observados en el paciente.

Lapatinib no se excreta de forma significativa por vía renal 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.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA.

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Marzo de 2023