



Se manifiesta que el  
archivo publicado es  
la mejor versión  
disponible con la  
que cuenta el  
Instituto Mexicano  
del Seguro Social.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN  
UNIDAD DE ADQUISICIONES  
COORDINACIÓN DE ADQUISICIÓN DE BIENES Y  
CONTRATACIÓN DE SERVICIOS  
COORDINACIÓN TÉCNICA DE PLANEACIÓN Y  
CONTRATOS

CONVENIO  
MODIFICATORIO  
N° 3 (TRES)  
AL CONTRATO  
012M7B997E13322029  
REGISTRO SAI  
U220655

**TERCER CONVENIO MODIFICATORIO AL CONTRATO ABIERTO PLURIANUAL NÚMERO 012M7B997E13322029 REGISTRO EN SAI U220655 PARA LA "ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS DE PATENTE (114 CLAVES) Y FUENTE ÚNICA (100 CLAVES) PARA LOS EJERCICIOS FISCALES 2023-2024", QUE CELEBRAN POR UNA PARTE EL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, EN LO SUCESIVO "EL INSTITUTO", REPRESENTADO POR LA C. ELVIA ASCENCIO MILLÁN, EN SU CARÁCTER DE TITULAR DE LA COORDINACIÓN TÉCNICA DE BIENES Y SERVICIOS Y APODERADA LEGAL, Y POR LA OTRA, LA EMPRESA DENOMINADA NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V., EN LO SUCESIVO "EL PROVEEDOR", REPRESENTADA POR EL C. RICARDO IBARRA ANTONIO, EN SU CARÁCTER DE REPRESENTANTE LEGAL, Y A QUIENES DE MANERA CONJUNTA SE LES REFERIRÁN COMO "LAS PARTES", AL TENOR DE LOS ANTECEDENTES, DECLARACIONES Y CLÁUSULAS SIGUIENTES:**

### ANTECEDENTES

- I.- Con fecha 16 de diciembre de 2022, "**LAS PARTES**" celebraron el contrato número **012M7B997E13322029**, registro SAI **U220655**, derivado del procedimiento de Adjudicación Directa número **AA-012M7B997-E133-2022**, cuyo objeto consiste en la **ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS DE PATENTE (114 CLAVES) Y FUENTE ÚNICA (100 CLAVES) PARA LOS EJERCICIOS FISCALES 2023-2024**, con una vigencia a partir del 01 de enero de 2023 al 31 de diciembre de 2024, conforme a lo establecido en los anexos que forman parte integral del mismo, el cual en lo sucesivo se denominará "**EL CONTRATO**".
- II.- En la Cláusula **QUINTA** de "**EL CONTRATO**", "**LAS PARTES**" acordaron que dicho instrumento jurídico podría ser modificado durante la vigencia del mismo, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 52 de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público.
- III.- Con fecha 05 de marzo de 2024, "**LAS PARTES**" celebraron el Convenio Modificatorio número **1 (uno)** a "**EL CONTRATO**", a través del cual se acordó incrementar la cantidad mínima y máxima de bienes respecto de la clave 010 000 6285 00 00.
- IV.- Con fecha **21 de mayo de 2024**, "**LAS PARTES**" celebraron el Convenio Modificatorio número **2 (dos)** a "**EL CONTRATO**" a efecto de incluir a Eslovenia como país de procedencia respecto de las claves 010 000 5636 00 00 y 010 000 5637 00 00.
- V.- Mediante escrito de fecha **02 de abril de 2024**, "**EL PROVEEDOR**" solicitó que se modificara "**EL CONTRATO**", a efecto de incluir en el Sistema de Abasto Institucional (SAI) la procedencia de fabricación "**RUMANIA**" conforme al registro sanitario para la clave **010 000 5241 00 00**, adjuntando la documentación soporte, documentos que se agregan al **Anexo**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN  
UNIDAD DE ADQUISICIONES  
COORDINACIÓN DE ADQUISICIÓN DE BIENES Y  
CONTRATACIÓN DE SERVICIOS  
COORDINACIÓN TÉCNICA DE PLANEACIÓN Y  
CONTRATOS**

**CONVENIO  
MODIFICATORIO  
N° 3 (TRES)  
AL CONTRATO  
012M7B997E13322029  
REGISTRO SAI  
U220655**

**1 (uno)** del presente instrumento jurídico.

**VI.-** A través del oficio número **09 53 84 61 1800/20240002913** de fecha **16 de mayo de 2024**, recibido el 21 de mayo de 2024, el Titular de la Coordinación de Control de Abasto, en apego a lo dispuesto en el artículo 52 de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público, solicitó al Titular de la Coordinación de Adquisición de Bienes y Contratación de Servicios la elaboración del presente Convenio Modificatorio, manifestando la justificación y soporte documental correspondiente al determinar la procedencia de la petición formulada por **"EL PROVEEDOR"**, mismo que se agrega al **Anexo 1 (uno)** del presente instrumento jurídico.

**VII.-** Por oficio número **09 53 84 61 1CFD/004833/2024** de fecha **22 de mayo de 2024**, recibido **23 de mayo de 2024**, la Titular de la División de Bienes Terapéuticos, solicitó al Titular de la División de Contratos la elaboración del presente convenio, remitiendo para tal efecto el soporte documental correspondiente, mismo que se agrega al **Anexo 1 (uno)** del presente instrumento jurídico.

**VIII.-** En atención a la petición formulada por el Titular de la Coordinación de Control de Abasto, en su calidad de Área Consolidadora y Representante de los Administradores del Contrato y de la Titular de la División de Bienes Terapéuticos, se elabora el presente convenio modificatorio en apego a lo dispuesto en el artículo 52 de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público.

## **DECLARACIONES**

**I. "EL INSTITUTO" declara que:**

**I.1** Es un Organismo Descentralizado de la Administración Pública Federal con personalidad jurídica y patrimonio propios, que tiene a su cargo la organización y administración del Seguro Social, como un servicio público de carácter nacional, en términos de los artículos 4º y 5º de la Ley del Seguro Social.

**I.2** Conforme a lo dispuesto por el artículo 268 A de la Ley de Seguro Social, acredita su personalidad mediante el testimonio de la Escritura Pública 43,730 de fecha 28 de octubre de 2021, otorgada ante la fe del Licenciado José Luis Franco Varela, Titular de la Notaría Pública Número 150 de la Ciudad de México, e inscrita en el Registro Público de Organismos Descentralizados bajo el folio número 97-7-10112021-174804, de fecha 10 de noviembre de 2021; manifiesta bajo protesta de decir verdad que las facultades que le fueron conferidas no le han sido revocadas, modificadas, ni restringidas en forma alguna en cumplimiento a los artículos 24 y 25 de la Ley Federal de las Entidades Paraestatales, la **C. Elvia Ascencio Millán, Titular de la Coordinación Técnica de Bienes y Servicios y Apoderada Legal,**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN  
UNIDAD DE ADQUISICIONES  
COORDINACIÓN DE ADQUISICIÓN DE BIENES Y  
CONTRATACIÓN DE SERVICIOS  
COORDINACIÓN TÉCNICA DE PLANEACIÓN Y  
CONTRATOS**

**CONVENIO  
MODIFICATORIO  
N° 3 (TRES)  
AL CONTRATO  
012M7B997E13322029  
REGISTRO SAI  
U220655**

con **R.F.C.** [REDACTED] es la servidora pública que cuenta con facultades legales para celebrar el presente Convenio Modificatorio, quien podrá ser sustituida en cualquier momento en su cargo o funciones, sin que por ello, sea necesario celebrar un convenio modificatorio.

**I.3** Comparece a la firma de este Convenio Modificatorio, como Área Consolidadora y Representante de los Administradores de **"EL CONTRATO"**, el Titular de la Coordinación de Control de Abasto.

**II. "EL PROVEEDOR"** declara que:

**II.1** Bajo protesta de decir verdad, la personalidad y facultades con que se ostentó en **"EL CONTRATO"** no han sido modificadas, limitadas o revocadas, por lo que actúa en este acto a través del **C. RICARDO IBARRA ANTONIO** en su carácter de **REPRESENTANTE LEGAL**.

**III. "LAS PARTES"** declaran que:

**III.1** Es su voluntad celebrar el presente Convenio Modificatorio, a efecto de incluir el país de origen **"RUMANIA"** conforme al registro sanitario para la clave **010 000 5241 00 00**. Lo anterior, con fundamento en lo establecido en el artículo 52, párrafo cuarto, de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público, así como lo señalado en la Cláusula **QUINTA** de **"EL CONTRATO"**.

**III.2** Se reconocen mutuamente la personalidad con la que comparecen a la formalización del presente Convenio Modificatorio, misma que está debidamente acreditada, sin que exista modificación, revocación o limitación alguna que manifestar.

**III.3** En el presente Convenio Modificatorio, no se realizan modificaciones que se refieran a precios, anticipos, pagos progresivos, especificaciones y, en general, cualquier cambio que implique otorgar condiciones más ventajosas a **"EL PROVEEDOR"** comparadas con las establecidas originalmente.

Expuesto lo anterior, **"LAS PARTES"** celebran el presente Convenio Modificatorio de conformidad con las siguientes:

## **CLÁUSULAS**

**PRIMERA.- "LAS PARTES"** acuerdan incluir el país de origen **"RUMANIA"**, conforme al registro sanitario para la clave **010 000 5241 00 00**, como se observa a continuación:

**SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FÍSICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: RFC, POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016**

DIVISIÓN DE CONTRATOS  
NIVEL CENTRAL

Página 3

"Este Instrumento Jurídico fue elaborado de conformidad con los documentos correspondientes que se señalaron".



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN  
UNIDAD DE ADQUISICIONES  
COORDINACIÓN DE ADQUISICIÓN DE BIENES Y  
CONTRATACIÓN DE SERVICIOS  
COORDINACIÓN TÉCNICA DE PLANEACIÓN Y  
CONTRATOS

CONVENIO  
MODIFICATORIO  
N° 3 (TRES)  
AL CONTRATO  
012M7B997E13322029  
REGISTRO SAI  
U220655

No. De Registro SAI	Clave	Registro Sanitario	Marca o denominación distintiva	Titular del Registro Sanitario	País de Origen a incluir
U220655	010 000 5421 00 00	417M2008 SSA	TYKERB	NOVARTIS PHARMA AG	RUMANIA

**SEGUNDA.** - "EL PROVEEDOR" se obliga a realizar el endoso modificatorio correspondiente a la póliza de fianza de garantía de cumplimiento, de conformidad con lo establecido en el último párrafo del artículo 91 del Reglamento de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público, misma que deberá entregar dentro de los 10 (diez) días naturales posteriores a la firma del presente instrumento jurídico.

Asimismo, se obliga a seguir proporcionando y cumplir los requerimientos y garantías que se establecen en la cláusula **sexta** de "EL CONTRATO".

**TERCERA.** - "LAS PARTES" convienen expresamente que, salvo lo previsto en el presente Convenio, no se modifica, altera o nova en forma alguna lo estipulado en "EL CONTRATO", ni en su convenio modificatorio numero **1 (uno)** y **2 (dos)**, por lo que subsisten en sus alcances y efectos legales las declaraciones, cláusulas y anexos del que forman parte integral del mismo.

**CUARTA.** - "LAS PARTES" manifiestan que, en la celebración del presente Convenio Modificatorio, no media error, dolo, lesión, violencia, mala fe, ni vicio alguno del consentimiento que pudiera invalidarlo o nulificarlo parcial o totalmente.

Por lo expuesto, "LAS PARTES" manifiestan estar conformes con las modificaciones pactadas y enteradas de las consecuencias, valor y alcance legal de cada una de las estipulaciones que el presente instrumento jurídico contiene, lo ratifican y firman en la Ciudad de México, el **23 de mayo de 2024**, por cuadruplicado, quedando un ejemplar en poder de "EL PROVEEDOR" y los restantes en poder de "EL INSTITUTO".



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN  
UNIDAD DE ADQUISICIONES  
COORDINACIÓN DE ADQUISICIÓN DE BIENES Y  
CONTRATACIÓN DE SERVICIOS  
COORDINACIÓN TÉCNICA DE PLANEACIÓN Y  
CONTRATOS**

**CONVENIO  
MODIFICATORIO  
N° 3 (TRES)  
AL CONTRATO  
012M7B997E13322029  
REGISTRO SAI  
U220655**

**POR "EL INSTITUTO"  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO  
SOCIAL**

El presente instrumento jurídico se firma en términos de lo dispuesto en los oficios No. 095217614B10/0471, 09-53-84-61-14A1/Z014/850, 095217614000/95 y 09 52 17 61 4000/0216 (se adjuntan para pronta referencia), del último párrafo del numeral 5.3.16 de las Políticas, Bases y Lineamientos en Materia de Adquisiciones, Amendamientos y Servicios del Instituto Mexicano del Seguro Social, así como del apartado 7.1.3.1.1 del Manual de Organización de la Dirección de Administración en relación con el artículo 268 A de la Ley del Seguro Social.

**C. ELVIA ASCENCIO MILLÁN**  
Apoderada Legal y Titular de la Coordinación  
Técnica de Bienes y Servicios.  
R.F.C.: [REDACTED]

**POR "EL PROVEEDOR"  
NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.  
R.F.C. NFA971101EDA**

**C. RICARDO IBARRA ANTONIO**  
Representante Legal

**ÁREA CONSOLIDADORA Y REPRESENTANTE  
DE LOS ADMINISTRADORES DEL CONTRATO**

En términos de lo dispuesto en el oficio No. 09 52 17 61 1800/2022/002 de fecha 03 de enero de 2022, suscrito por el Titular de la Unidad de Administración de "EL INSTITUTO"

---

**C. JORGE DE ANDA GARCÍA**

Titular de la Coordinación de Control de Abasto  
R.F.C.: [REDACTED]

RRSR/HR/JMLM/LPVV

LA PRESENTE FOJA ES PARTE INTEGRAL DEL CONVENIO MODIFICATORIO NÚMERO 3 (TRES) DEL CONTRATO ABIERTO PLURIANUAL NÚMERO 012M7B997E13322029, REGISTRO SAI U220655 PARA LA ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS DE PATENTE (114 CLAVES) Y FUENTE ÚNICA (100 CLAVES) PARA LOS EJERCICIOS FISCALES 2023-2024, QUE CELEBRAN EN 5 FOJAS ÚTILES, POR UNA PARTE "EL INSTITUTO" y "EL PROVEEDOR", CON FECHA 23 DE MAYO DE 2024.

**SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FÍSICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: RFC, POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016**

DIVISIÓN DE CONTRATOS  
NIVEL CENTRAL

Página 5

"Este Instrumento Jurídico fue elaborado de conformidad con los documentos correspondientes que se señalan".

**SIN TEXTC**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN  
UNIDAD DE ADQUISICIONES  
COORDINACIÓN DE ADQUISICIÓN DE BIENES Y  
CONTRATACIÓN DE SERVICIOS  
COORDINACIÓN TÉCNICA DE PLANEACIÓN Y  
CONTRATOS**

**CONVENIO  
MODIFICATORIO  
N° 3 (TRES)  
AL CONTRATO  
012M7B997E13322029  
REGISTRO SAI  
U220655**

**ANEXO 1**

**“REQUERIMIENTO Y SUSTENTO DEL CONVENIO”**

**ANEXOS  
DIVISIÓN DE CONTRATOS**

OTVETI NA  
PITANJA



**GOBIERNO DE  
MÉXICO**



06/06/2024

JMCM CM3  
**DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN**  
Unidad de Adquisiciones  
Coordinación de Adquisición de Bienes y  
Contratación de Servicios  
Coordinación Técnica de Bienes y Servicios  
División de Bienes Terapéuticos

Of N° 09 53 84 61 ICFD/004833/2024

Ciudad de México, a 22 MAY 2024

266

**Lic. Humberto Rincón Juárez**  
Titular de la División de Contratos  
Presente

Hago de su conocimiento que el Titular de la Coordinación de Control de Abasto, con fundamento en el artículo 52 de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público (LAASSP), solicitó mediante oficio 095384611800/20240002913, la elaboración y formalización de un convenio modificatorio, para realizar la inclusión de país de procedencia de RUMANIA, conforme al registro sanitario asignado, para la clave **010.000.5421.00.00**, adjudicada en el contrato número **012M7B997E13322029**, con registro en SAI **U220655**, signado con la empresa **NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A. DE C.V.**

Lo anterior, debido a que el proveedor antes mencionado, indica que en su propuesta técnica sólo se incluyó como procedencia el sitio de fabricación REINO UNIDO, y el registro sanitario ampara a RUMANIA, motivo por el cual solicita dicha inclusión.

En este sentido, con fundamento en los numerales 4.17 y 5.4.13, de las Políticas, Bases y Lineamientos en Materia de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del IMSS, le envío los documentos atinentes.

No omito mencionar que esta División, realizó una revisión de la documentación adjunta, estimando que cumple con los requisitos del numeral 4.3.2.1 del Manual Administrativo de Aplicación General en Materia de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público; lo que comunico a usted, sin perjuicio de la revisión que haga el área a su cargo sobre la procedencia o no de la formalización del convenio solicitado, con sujeción a la LAASSP, su Reglamento y demás disposiciones aplicables, tal como lo prevé el numeral 4.3.2.1.4 del citado Manual.

De resultar necesario cualquier otro documento podrá solicitarlo a la Coordinación de Control de Abasto, quien fungió como área requirente y remitió la documentación necesaria para dicho procedimiento.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

**Atentamente**  
Titular de la División

**Mtra. Araceli Sánchez Vega**

Elaboró

Roberto Carlos Montelongo Pazarán  
Líder de Proyectos A 80

**ANEXOS**  
**DIVISIÓN DE CONTRATOS**

12:54 pm  
C/ Anexo  
Rios...

- C.c.p.
- Lic. José González Badillo Merino- Titular de la Coordinación de Adquisición de Bienes y Contratación de Servicios. (\*)
- C.P. Jorge de Anda García. - Titular de la Coordinación de Control de Abasto. (\*)
- Lic. Rafael Ricardo Sánchez Ramos. - Titular de la Coordinación Técnica de Planeación y Contratos. (\*)
- C.P. Elvis Ascencio Millán. - Titular de la Coordinación Técnica de Bienes y Servicios. (\*)
- Mtra. Karina del Rocío Sarmiento Castellanos. -Coordinación Técnica de Planeación. (\*)

(\*) copia enviada mediante Sistema Institucional de Control de Gestión de Correspondencia.



1771

4833



GOBIERNO DE MEXICO



DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN  
Unidad de Administración  
Coordinación de Control de Abasto

Of. N° 09 53 84 61 1800/20240002913

Ciudad de México, a 16 de mayo de 2024

Lic. José Gonzalo Badillo Marino  
Titular de la Coordinación de Adquisición de Bienes y Contratación de Servicios  
Presente

Handwritten notes and stamps, including "U220655" and "17m".

En mi carácter de Titular de la Coordinación de Control de Abasto, área que cuenta con las facultades previstas en el numeral 7.1.1.2 del Manual de Organización de la Dirección de Administración y conforme a lo previsto en el numeral 4.17 y 5.4.13 de las Políticas, Bases y Lineamientos en Materia de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios; me dirijo a Usted, haciendo referencia al contrato número **012M7B997E13322029** y registro en SAI **U220655**, suscrito con el proveedor **NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A. DE C.V.**

Al respecto, hago de su conocimiento que el proveedor antes indicado mediante escrito libre de fecha 02 de abril del año en curso, solicitó la inclusión de país de procedencia (RUMANIA) y suscripción de convenio modificatorio, para la clave **010.000.5421.00.00** LAPATINIB. TABLETA CADA TABLETA CONTIENE: DITOSILATO DE LAPATINIB EQUIVALENTE A 250 MG DE LAPATINIB ENVASE CON 70 TABLETAS. lo anterior toda vez que indica que en su propuesta técnica sólo se incluyó como procedencia el sitio de fabricación REINO UNIDO, y el registro sanitario ampara a RUMANIA, motivo por el cual solicita dicha inclusión.

El registro sanitario, cuya titularidad, conforme al mismo, pertenece a la empresa **NOVARTIS PHARMA AG** tiene origen en 2 países, no obstante, conforme a la propuesta técnica presentada por el proveedor, en el SAI sólo aparece registrado el país de origen REINO UNIDO, por tal motivo la empresa antes citada requiere se incluya el origen **RUMANIA**; quedando de la siguiente manera:

No. de Registro SAI	Clave					Descripción	Marca o denominación distintiva	Registro Sanitario	Titular del Registro Sanitario	País de Origen a incluir
U220655	010	000	5421	00	00	LAPATINIB. TABLETA CADA TABLETA CONTIENE: DITOSILATO DE LAPATINIB EQUIVALENTE A 250 MG DE LAPATINIB ENVASE CON 70 TABLETAS	TYKERB	417M2008 SSA	NOVARTIS PHARMA AG	RUMANIA

Handwritten signature

En razón de lo expuesto y de conformidad con lo establecido en el artículo 52, cuarto párrafo de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público, cuyo ordenamiento permite la modificación de los contratos vigentes y su último párrafo, interpretado a contrario sensu, señala también que es permisible la modificación cuando esto constituya un beneficio para el interés común y a la vez ello no otorgue ventaja alguna al proveedor con respecto a las condiciones u obligaciones establecidas en el procedimiento de contratación.

ANEXOS  
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Durango 291, Piso 3, Col. Roma Norte, Alcaldía Cuauhtémoc, C. P. 06700, Ciudad de México  
www.imss.gob.mx

COORDINACIÓN DE ADQUISICIÓN DE BIENES Y CONTRATACIÓN DE SERVICIOS

RECEIVED

27 MAY 2024

COORDINACIÓN TÉCNICA DE

2024

Felipe Carrillo PUERTO

SECRETARÍA DE ECONOMÍA



Lo que se confirma con lo señalado en la conclusión de la Unidad de Normatividad de Contrataciones Públicas en su oficio número UNCP/700/TU/AD/270/2020 de fecha 22 de mayo de 2020, en el que se advierte lo siguiente: "la inclusión de marca y/o registros sanitarios autorizados por COFEPRIS diversos a los adjudicados, sería responsabilidad del ente público que las recibe, reiterando que, en opinión de esta área normativa, no existe impedimento normativo para que ese Instituto modifique los contratos vigentes celebrados, si con ello se obtiene mejores condiciones para el Estado, siempre que se acrediten en el expediente respectivo las razones que motivan la o las modificaciones, los beneficios que representan éstas para el ente público y que con las mismas no se otorgan ventajas o condiciones más favorables para el proveedor respecto de las que se establecieron originalmente en el procedimiento de contratación del que derivó el contrato, conforme al último párrafo del artículo 52 de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público".

En esa tesitura y con el propósito de formalizar convenio modificatorio que incluya en el Anexo I del instrumento jurídico número **012M7B997E13322029** y registro en SAI **U220655** el país de procedencia **RUMANIA** contenido en el registro sanitario citado, se informan los motivos que dan origen a ésta:

- La clave citada es utilizada : para pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico. Co-administrar con capecitabina a pacientes cuyos tumores sobre-expresan la proteína ErbB2+(HER2+) y que han recibido tratamiento previo incluyendo trastuzumab.
- Con el fin de garantizar la suficiencia de inventarios en las farmacias y almacenes del Instituto de los Órganos de Operación Administrativa Desconcentrada y Unidades Médicas de Alta Especialidad, a fin de dar cumplimiento a la obligación Institucional de surtido en las Unidades Médicas del Instituto, fueron solicitadas diversas órdenes de reposición, que presentan incumplimiento.
- El registro sanitario presentado por parte de la empresa que nos ocupa, fue evaluado en el procedimiento de contratación sectorial y cumple con los requisitos técnicos conforme a los resultados emitidos por la División de Evaluación de Tecnologías en Salud; en el que se indican ambos países de procedencia sin que se adjunte Dictamen de Normas por parte de esta Coordinación Técnica, esto al tratarse la petición un únicamente de inclusión del país de origen indicado en esta
- El proveedor con quien se suscribió el contrato de referencia corresponde a proveedor único, sin que se identifiquen fuentes de abasto de proveedor distintito a éste.
- La inclusión permitirá obtener mejores condiciones para el Estado, considerando que se recibirán bienes con país de procedencia amparada en el registro sanitario el cual cumple técnicamente, sin incrementos en precios, cumplimiento económico y con mayor oportunidad de atención, manteniéndose el mismo objeto y condiciones con las que se adjudicó en el proceso de contratación.



Por lo que con las facultades previstas en el numeral 7.1.1.2 del Manual de Organización de la Dirección de Administración y representación común de los administradores de contrato, se solicita la elaboración del convenio modificatorio en el que **se incluya el país de procedencia de SUECIA del registro sanitario citado**, sujetándose a los mismos términos y condiciones de contratación.

Se anexa al presente soporte documental que se lista a continuación:

- Solicitud de Inclusión.
- Documentación con la que se acreditó el cumplimiento de los requisitos técnicos que se establecen en el Anexo Técnico y/o los términos y condiciones.
- Resultado Técnico de la Evaluación de Inclusión.
- Oficio número UNCP/700/TU/AD/270/2020.

Agradeciendo su valioso apoyo para que la **presente solicitud sea atendida en el menor plazo posible e impactar en el Sistema de Abasto Institucional.**

Sin más por el momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Atentamente

**Mtro. Jorge de Anda García**  
Titular de la Coordinación de Control de Abasto

Anexos: Los citados en el presente oficio

Supervisó: Mtra. Karina del Rocío Sarmiento Castellanos.- Titular de la Coordinación Técnica de Planeación.  
Revisó: Lic. Ana Laura Montes de Oca Choreño.- Titular de la División de Planeación de Bienes Terapéuticos.  
Elaboró: Carlos Omar Díaz Salazar / Lizbeth Berhnice Tovar Valdez.

Con copia para:

- C.P. Eduardo Thomas Ulloa.- Titular de la Unidad de Administración. Presente (\*)
- Lic. Rafael Ricardo Sánchez Ramos.- Titular de la Coordinación Técnica de Planeación y Contratos. Presente (\*)
- Mtra. Karina del Rocío Sarmiento Castellanos.- Titular de la Coordinación Técnica de Planeación (\*)
- Lic. Ana Laura Montes de Oca Choreño.- Titular de la División de Planeación de Bienes Terapéuticos Presente (\*)
- Mtra. Araceli Sánchez Vega.- Titular de la División de Bienes Terapéuticos. Presente (\*)
- Lic. Humberto Rincón Juárez.- Titular de la División de Contratos. Presente (\*)

**ANEXOS**  
**DIVISIÓN DE CONTRATOS**



CHINA

# NOVARTIS

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
Mtra. Karina del Rocío Sarmiento Castellanos  
Titular de la Coordinación Técnica de Planeación  
PRESENTE:

Ciudad de México a 02 de Abril de 2024.

## SOLICITUD DE INCLUSION DE PROCEDENCIA

El que suscribe **Eduardo Israel Infante García**, en mi carácter de representante legal de la empresa **NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A. de C.V.** con relación a la clave que a continuación se indica, asignada a mi representada en el contrato **012M7B997E13322029 SAI U220655** derivado de la Adjudicación Directa para la Adquisición Consolidada de Medicamentos de Patentes (114 claves) y Fuente Única (100 claves), para los ejercicios fiscales 2023-2024, No. AA-012M7B997-E133-2022.

GPO	GEN	ESP	DIF	VAR	DESCRIPCIÓN	REG SAN	PROCEDENCIA	NOMBRE
010	000	5421	00	00	LAPANIB. TABLETA CADA TABLETA CONTIENE: DITOSILADO DE LAPANIB EQUIVALENTE A 250 MG DE LAPANIB ENVASE CON 70 TABLETAS	417M2008 SSA	REINO UNIDO	TYKERB

A este respecto me permito solicitar de la manera más atenta su valioso apoyo a fin de incluir en el Sistema de Abasto Institucional (SAI) la procedencia de fabricación del medicamento "RUMANIA" que está indicada en el Registro Sanitario 417M2008 SSA del producto mencionado.

Ya que en la propuesta técnica únicamente menciona como procedencia de fabricación **REINO UNIDO**, debido a una modificación al registro sanitario, y esto ha sido causa de rechazo en los lugares de entrega, cabe mencionar que contamos con producto de procedencia tanto de **REINO UNIDO** como de **RUMANIA**.

De antemano agradezco mucho su valioso apoyo y quedo atento a su amable respuesta.

Le mando un cordial saludo.

Sin más apurocho la presente para enviarle un cordial saludo y quedo atento para cualquier duda o aclaración

ATENTAMENTE



**EDUARDO ISRAEL INFANTE GARCÍA**  
REPRESENTANTE LEGAL  
NOVARTIS FARMACEUTICA S.A. DE C.V.

RECIBI  
14:59

**ANEXOS**  
**DIVISIÓN DE CONTRATOS**

SECRET



SECRETARIA DE SALUD

COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS  
 COMISION DE AUTORIZACIÓN SANITARIA  
 PRÓRROGA DE REGISTRO SANITARIO No.

417M2008 SSA ✓

No. DE SOLICITUD  
 213300CI250577

No. DE SOLICITUD ANTERIOR  
 193300423B0222

Con fundamento en los Artículos 4° párrafo cuarto, 8, 14 y 16 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 2 fracción I, 14, 17, 26, 39 fracciones XXI y XXIV de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; artículo 1,3 fracciones I, XXII y XXVIII, 4 fracción III, 13 inciso A fracción IX, X, 17 bis, fracción IV, 194 último párrafo, 194 bis, 197, 204, 212, 221, 222, 222 Bis, 223, 226, 368, 371, 376, 376 bis, 378 y 393 primer párrafo de la Ley General de Salud; 1, 2, 3, 15, 15-A, 17-A de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 1, 2 inciso c fracción X, 15, 36 y 37 del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud; 1, 3 fracción I inciso b, fracción VII y XIII, 4 fracción II inciso c, 11 fracciones VI y IX y XI, y 14 fracción I del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios; 1, 2, 153, 157, 167, 168, 169, 170, 172, 173, 174, 175, 177, 178, 190 bis 1, 190 bis 2 y 190 bis 6 del Reglamento de Insumos para la Salud, se autoriza la prórroga del registro sanitario bajo las siguientes condiciones:

Novartis Pharma AG  
 Lichtstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza.

CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Denominación Distintiva: TYKERB

Denominación Genérica: Lapatinib

Clasificación Artículo 226 LGS: IV

Forma Farmacéutica: Tableta

Fabricante del Fármaco:  
 Thermo Fisher Scientific Corp Limited,  
 Currabinny, Carrigaline, Co. Cork, P43 AY66, Irlanda.

Fabricante del Medicamento:  
 Para todas las presentaciones  
 Glaxo Operations UK Limited,  
 Priority Street, Ware, Hertfordshire SG13 0DJ, Reino Unido.

Para las presentaciones en frasco  
 Sandoz S.R.L.  
 Str. Livezeni nr.7A, 540472, Târgu Mureş, Jud. Mureş, Rumania. ✓

Acondicionado por:

Sitio de acondicionamiento primario y secundario, para las presentaciones en envase de burbujas o frasco  
 Glaxo Wellcome, S.A.  
 Avda. De Extremadura, 3-09400-Aranzuegui Duero (Burgos) España.

Sitio alterno de acondicionamiento secundario para la presentación en frasco  
 GlaxoSmithKline México, S.A. de CV  
 Calz. México Xochmilco No. 4300, Col. San Lorenzo Huipulco, C.P. 14370, Tlalpan, Ciudad de México, México. ✓

ANEXOS  
 DIVISIÓN DE CONTRATOS

SECRET



Sitio de acondicionamiento primario y secundario, para las presentaciones en frasco:

Sandoz S.R.L.

Str. Livezeni nr.7A, 540472, Târgu Mureş, Jud. Mureş, Rumania.

Sitio alterno de acondicionamiento secundario, para las presentaciones en envase de burbuja o frasco:

Eastsky, S.A. de C.V.

Norte 3 No. 4521-A, Col. Defensores de la República, C.P. 07780, Gustavo A. Madero, Ciudad de México, México.

Distribuido por:

Novartis Farmacéutica, S. A. de C. V.

Rancho San Javier s/n, Lote fusión 2 y 3, Nave 9, Interior 3, Col. Ex Hacienda San Miguel, C.P. 54715, Cuautitlán Izcalli, México, México

Almacén:

Novartis Farmacéutica, S. A. de C. V.

Rancho San Javier s/n, Lote fusión 2 y 3, Nave 9, Interior 3, Col. Ex Hacienda San Miguel, C.P. 54715, Cuautitlán Izcalli, México, México

Importador, Representante  
y Unidad de Farmacovigilancia:

Novartis Farmacéutica, S. A. de C. V.

Calz. De Tlalpan No. 1779, Col. San Diego Churubusco C.P. 04120, Coyoacán, Ciudad de México, México,

Fecha de Expedición:

03 de enero de 2022

Fecha de Vencimiento:

04 de noviembre de 2026

Presentaciones:

Caja de cartón con 70 u 84 Tabletas de 250 mg en envase burbuja o en frasco. Todas con instructivo anexo.

Envase para Tableta:

Burbuja de aluminio/policloruro de vinilo (Al/PVC/Al).

Frasco de polietileno de alta densidad (PEAD o HDPE).

Vida Útil:

24 meses, debiendo expresar el año con número y el mes con letra.

36 meses, debiendo expresar el año con número y el mes con letra (para la presentación en frasco acondicionada en Glaxo Wellcome, S.A., España).

Indicaciones Terapéuticas:

Para el tratamiento de cáncer de mama avanzado o metastásico con expresión de la proteína ErbB2(HER2/neu) y que han recibido tratamiento previo en combinación con Capecitabina o algún inhibidor de la aromatasa.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al fármaco o a los componentes de la fórmula, durante el embarazo, la lactancia, la administración simultánea con uso de lronja.

Fórmula

250 mg.

Cada Tableta contiene:

Fármaco(s)

**ANEXOS**  
**DIVISIÓN DE CONTRATOS**

COF 041935

CHITRE

**Tratamiento**

TYKERB® exhibe un alto grado de fijación a proteínas plasmáticas y no experimenta una eliminación renal significativa. Por tanto, no se esperaría que la hemodiálisis constituyera un método eficaz para mejorar la eliminación de TYKERB®.

El tratamiento adicional deberá ser el indicado por el médico o el recomendado por el centro nacional de toxicología, donde esté disponible.

**XIII.- PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES**

Caja de cartón con 70 u 84 tabletas de 250 mg en envase burbuja o en frasco. Todas con instructivo anexo.

**XIV.- LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo y lactancia.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx)

**XV.- NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**

Para:

NOVARTIS PHARMA AG.

Lichtstrasse 35,

4056 Basel, Suiza.

*12/29/2021*

Representante Legal e Importador:

NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.

Calz. de Tlalpan No. 1779,

Col. San Diego Churubusco C.P. 04120,

Coyoacán, Ciudad de México, México.

**XVI.- NÚMERO DE REGISTRO**

Reg. No.: 417M2008 SSA

® Marca Registrada

CDS: 17-Abr.2019, 18-Ago-2021

NPI: Oct.2019.Sep.2021

TN: N/A,2021-PSB/GLC-1217-s

**ANEXOS**  
**DIVISIÓN DE CONTRATOS**

CEMETERY

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA**
**I.- DENOMINACIÓN DISTINTIVA**

TYKERB®

**II.- DENOMINACIÓN GENÉRICA**

Lapatinib

**III.- FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN**
**FORMA FARMACÉUTICA**

Tableta

**FORMULACIÓN:**

Cada tableta contiene:

 Ditosilato monohidratado de lapatinib *equivalente a*

Excipiente obp

250 mg de Lapatinib

1 tableta


**IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS**
**Indicaciones**

TYKERB®, en combinación con capecitabina, se indica en el tratamiento de pacientes que padecan cáncer de mama avanzado o metastásico, cuyos tumores sobreexpresan la proteína HER2/neu (ErbB2) y que han presentado progresión de las metástasis bajo tratamiento previo con trastuzumab (Ver Estudios Clínicos).

TYKERB®, en combinación con algún inhibidor de la aromatasa, está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos, cuyos tumores sobreexpresan al HER2/neu (ErbB2) (Ver Estudios Clínicos).

TYKERB®, en combinación con Paclitaxel está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresen al HER2/neu (ErbB2) y para quienes trastuzumab no es apropiado (Ver Estudios Clínicos).

TYKERB®, en combinación con trastuzumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama receptor hormonal negativo metastásico, cuyos tumores sobreexpresan HER2/neu (ErbB2) y quienes han presentado progresión de las metástasis bajo tratamiento previo con trastuzumab en combinación con quimioterapia (véase Estudios Clínicos).

**V.- FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA**

Grupo Farmacoterapéutico, código ATC

Inhibidor de la tirosina quinasa del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER) 2, L01EH01.

**Mecanismo de Acción (MOA)**

TYKERB® es un novel inhibidor de la 4-anilinoquinazolin cinasa, con un mecanismo único de acción, ya que es un potente inhibidor selectivo y reversible de los dominios intracelulares de tirosina cinasa, tanto de los receptores EGFR (ErbB1) como de los HER2/neu (ErbB2) (valores  $K^{1/2}$  estimados de 3nM y 13nM, respectivamente), con una lenta velocidad de disociación de estos receptores (vida media mayor o igual a 300 minutos). Se descubrió que esta velocidad de disociación es menor que la de los otros inhibidores de 4-

**ANEXOS**  
**DIVISIÓN DE CONTRATOS**

SECRET

anilinoquinazolin cinasa estudiados. TYKERB® inhibe el crecimiento celular tumoral dirigido por ErbB, tanto *in vitro* como en diversos modelos animales.

Además de su actividad como agente único, se demostró un efecto aditivo en un estudio realizado *in vitro*, en el cual se utilizó la combinación de TYKERB® y 5-FU (el metabolito activo de la capecitabina) en las cuatro líneas celulares tumorales analizadas. Se desconoce el significado clínico de esta información obtenida *in vitro*.

La combinación de TYKERB® y trastuzumab permite ofrecer mecanismos de acción complementarios, así como posibles mecanismos de resistencia que no se superponen. En líneas celulares condicionadas con trastuzumab se evaluaron los efectos inhibidores de crecimiento que ejerce TYKERB®, TYKERB® mantuvo un nivel significativo de actividad contra las líneas celulares de cáncer de mama con HER2 amplificado seleccionadas para un crecimiento a largo plazo en un medio *in vitro* que contenía trastuzumab, y fue sinérgico en combinación con trastuzumab en esas líneas celulares. Estos hallazgos sugieren la ausencia de resistencia cruzada entre estos dos agentes dirigidos contra HER2/neu ErbB2.

Las células del cáncer de mama sensibles a hormonas (que tienen receptores de estrógenos [ER] positivos y/o receptores de progesterona [PgR] positivos) que coexpresan la proteína ErbB2, tienden a volverse resistentes a las terapias endocrinas establecidas. Las células del cáncer de mama sensibles a hormonas que carecen inicialmente de ErbB1 o ErbB2 se sobre-regularán activando estos receptores conforme el tumor se va volviendo resistente a la terapia endocrina. Estudios aleatorizados que se realizaron en pacientes con cáncer de mama metastásico sensible a hormonas indicaron que un inhibidor ErbB2 o ErbB1 de la tirosina-cinasa podría mejorar potencialmente el perfil de eficacia clínica cuando se adiciona a una terapia endocrina.

#### Farmacodinamia (PD)

##### Electrofisiología Cardíaca

##### Prolongación QT

##### Estudio EGF114271

El efecto de TYKERB® en el intervalo QT se evaluó en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de secuencia única (placebo y el tratamiento activo) estudio cruzado en pacientes con tumores sólidos avanzados (N = 58). Durante el período de tratamiento de 4 días, 3 dosis correspondientes a placebo se administraron cada 12 horas por la mañana y por la tarde, el día uno por la tarde y en la mañana del día dos. Esto fue seguido por tres dosis de 2000 mg de TYKERB® administrados de la misma manera. Las mediciones, incluyendo ECG y muestras farmacocinéticas se realizaron al inicio del estudio y en los mismos puntos de tiempo en el día 2 y el día 4.

En la población evaluable (N = 37), el máximo significa  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  (IC 90%) de 8.75 ms (4.08, 13.42) se observó 10 horas después de la ingestión de la tercera dosis de TYKERB® 2000 mg. El  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  supera el umbral de 5 ms y el límite superior IC 90% supera el umbral de 10 ms en múltiples puntos de tiempo. Los resultados para la población PD (N=52) fueron consistentes con los de la población evaluable (máximo  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  (IC 90 %) de 7.91 ms (4.13, 11.68) observados 10 horas después de la ingestión de la tercera dosis de TYKERB®. El análisis PK/PD confirmó que existe una relación entre las concentraciones plasmáticas de TYKERB® y  $\Delta\Delta\text{QTcF}$ .

#### Farmacocinética (PK)

##### Absorción

La absorción posterior a la administración oral de TYKERB® es incompleta y variable (con un coeficiente de variación de aproximadamente 50 a 100% en el ABC). Las concentraciones séricas se hacen presentes una vez que transcurre un lapso de tiempo mediano de 0.25 horas (intervalo de 0 a 1.5 horas). Las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) de TYKERB® se alcanzan aproximadamente 4 horas después de su administración. La dosis diaria de 1250 mg produce valores geométricos promedio de  $C_{max}$  en estado estacionario (intervalo de confianza del 95%) de 2.43 (1.57 a 3.77)  $\mu\text{g/mL}$ , así como valores del Área Bajo la Curva (ABC) de 36.2 (23.4 a 56)  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ .

**ANEXOS**  
**DIVISIÓN DE CONTRATOS**

SUN TENTS

Ecuivalente a:		
Lapatinib	350.00 mg	
Aditivo(s)		
Celulosa microcristalina	387.00 mg	
Povidona	53.50 mg	N-30
Glicolato sódico de almidón	40.50 mg	Typ-A
Estearato de magnesio	9.50 mg	
Opadry amarillo	27.00 mg	Composición (YS-1-12524-A): Hipromelosa (17.29 mg), Dicalc. de Manrí. E171 (7.13 mg), Macrogol (2.16 mg), Polisorbato 80 (0.07 mg), Óxido de hierro amarillo, E 172 (0.21 mg) y Óxido de hierro rojo (0.005 mg)
Agua purificada	CS	Se evapora durante el proceso
Vía de Administración:	Oral	

**Observaciones al Registro:**

Las condiciones autorizadas en la solicitud de modificación con número de ingreso 203300416X0327, se ven reflejadas en el presente oficio y consiste en:

- Se autoriza el cambio de razón social para el fabricante del fármaco y actualización del domicilio, sin cambio de sitio, Thermo Fisher Scientific Cork Limited, Currabinny, Carrigaline, Co. Cork, P43 AY66, Irlanda, el cual se expresa conforme al Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación remitido.
- Se autoriza la ampliación del plazo de caducidad, de 24 a 36 meses para la presentación en frasco acondicionada en Glaxo Wellcome, S.A., España, conforme a lo solicitado y de acuerdo a la documentación presentada por lo anterior, se elimina la observación al registro para confirmar plazo (Circulo No. 133300416T0027).
- Se autoriza la inclusión de Sandoz S.R.L., Str. Livezani nr.7A, 540472, Târgu Mureş, Jud. Mureş, Rumania, como fabricante de medicamento y acondicionador en envase primario y secundario para las presentaciones en frasco, el cual se expresa conforme al Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación remitido.
- Se otorga plazo de caducidad de 24 meses para el producto fabricado por Sandoz S.R.L. conforme al Certificado de Producto Farmacéutico y los resultados de estabilidad a largo plazo remitidos.
- Se autoriza la inclusión de Eastsky, S.A. de C.V., Norte 3 No. 4521-A, Col. Defensores de la República, D.F. 07750, Gustavo A. Madero, Ciudad de México, México, como acondicionador, sitio alterno de envase secundario, el cual se expresa conforme a la licencia sanitaria remitida.
- Se autorizan marbetes conforme a la NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios homeopáticos, de las presentaciones indicadas en este oficio de registro.
- De conformidad con el artículo 189 del Reglamento de Insumos para la Salud, se cuenta con un plazo de agota de existencia de hasta 240 días hábiles, el plazo descrito es improrrogable.
- Las condiciones sanitarias del producto al que hace referencia la presente autorización deberá cumplir con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana vigente de Instalación y operación de la farmacovigilancia, durante la vigencia del Registro Sanitario que se otorga en este acto.
- Las condiciones sanitarias del producto al que hace referencia la presente autorización podrán ser verificadas en cualquier momento por la autoridad sanitaria. Lo anterior de conformidad con los artículos 17 BIS (fracciones IV y VI) y 378 de la Ley General de Salud, 1, 2, 13 y 16 fracción II de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo 2 fracción III, 218, fracción I, C., 220 fracciones III y VI del Reglamento de Insumos para la Salud.
- El titular del presente Registro Sanitario deberá de mantener vigente el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación durante la vigencia del Registro Sanitario que se otorga en este acto.

Anexos: 05

SUFRAGIO EFECTIVO NO REELECCIÓN  
SUBDIRECTORA EJECUTIVA DE FARMACOS Y MEDICAMENTOS

NORMA LUCIA GONZALEZ YERENA

Con fundamento en lo dispuesto por el artículo DECIMO QUINTO del Acuerdo por el que se delegan las facultades que se señalan, en los Organos Administrativos que en el mismo se indican de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 1 de abril de 2010.

smmb

**ANEXOS**  
**DIVISIÓN DE CONTRATOS**

CIVIL ENGINEERING

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA**
**I.- DENOMINACIÓN DISTINTIVA**

TYKERB®

**II.- DENOMINACIÓN GENÉRICA**

Lapatinib

**III.- FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN**
**FORMA FARMACÉUTICA**

Tableta

**FORMULACIÓN:**

Cada tableta contiene:

 Ditosilato monohidratado de lapatinib *equivalente a*

Excipiente cbp

250 mg de Lapatinib

1 tableta


**IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS**
**Indicaciones**

TYKERB®, en combinación con capecitabina, se indica en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer de mama avanzado o metastásico, cuyos tumores sobreexpresan la proteína HER2/neu (ErbB2) y que han presentado progresión de las metástasis bajo tratamiento previo con trastuzumab (Ver Estudios Clínicos).

TYKERB®, en combinación con algún inhibidor de la aromatasa, está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos, cuyos tumores sobreexpresan al HER2/neu (ErbB2) (Ver Estudios Clínicos).

TYKERB®, en combinación con Paclitaxel está indicado para el tratamiento en primera línea (e paciente) con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresen al HER2/neu (ErbB2) y para quienes trastuzumab no es apropiado (Ver Estudios Clínicos).

TYKERB®, en combinación con trastuzumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama receptor hormonal negativo metastásico, cuyos tumores sobreexpresan HER2/neu (ErbB2) y quienes han presentado progresión de las metástasis bajo tratamiento previo con trastuzumab en combinación con quimioterapia (véase Estudios Clínicos).

**V.- CONTRAINDICACIONES**

TYKERB® (Lapatinib) está contraindicado en los casos de hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. (VER REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS)

**VI.- PRECAUCIONES GENERALES**
**Toxicidad cardiaca**

TYKERB® ha sido asociado con reportes de disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo FEVI (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Se deberá proceder con precaución cuando se requiera administrar TYKERB® a pacientes con condiciones que puedan alterar la función del ventrículo izquierdo. Antes

**ANEXOS**  
**DIVISIÓN DE CONTRATOS**

3M TEXICO

de iniciar el tratamiento con TYKERB®, se deberá evaluar la FEVI en todas las pacientes para garantizar que tengan una FEVI basal que se encuentre dentro de los límites establecidos normales. Durante todo el tratamiento con TYKERB®, se deberá seguir evaluando la FEVI para garantizar que no disminuya a un nivel inaceptable (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN — demora y reducción en la dosis — eventos cardíacos y Estudios Clínicos).

En los estudios del programa de desarrollo clínico de TYKERB®, se reportaron eventos cardíacos, incluyendo la disminución de la FEVI, en aproximadamente 1% de los pacientes. La disminución de la FEVI con sintomatología se observó en aproximadamente 0.3% de los pacientes quienes habían recibido TYKERB®. Sin embargo, en casos con metástasis en el estudio piloto, cuando se administró TYKERB® en combinación con trastuzumab, la incidencia de eventos cardíacos, incluyendo disminución de la FEVI, fue más alta (7%) comparado con el brazo con TYKERB® solo (2%). Los eventos cardíacos observados en este estudio fueron comparables, en cuanto a la naturaleza y tipo, a aquellos previamente observados con TYKERB®.

Un aumento del intervalo QTc, dependiente de la concentración, se ha observado en un estudio cruzado controlado con placebo en sujetos con tumores sólidos avanzados (ver sección Farmacología Clínica). Se debe tener precaución si se administra TYKERB® a pacientes que tienen o pueden desarrollar prolongación del QTc. Estas condiciones incluyen pacientes con hipopotasemia o hipomagnesemia, síndrome congénito de QT largo, pacientes tomando medicamentos antiarrítmicos u otros productos medicinales que llevan a prolongación del QT. Se debe corregir la hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia antes de la administración de TYKERB®.

#### Enfermedad Intersticial Pulmonar y Neumonitis

La terapia con TYKERB® ha sido asociada con reportes de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Se deberá vigilar y monitorizar a los pacientes en busca de síntomas pulmonares que sean indicativos de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

#### Hepatotoxicidad

Se ha observado hepatotoxicidad (ALT o AST >3 veces el límite superior del normal y bilirrubina total >1.5 veces el límite superior del normal) en estudios clínicos (<1% de los pacientes) y en la experiencia posterior a la comercialización. La hepatotoxicidad podría ser severa y se han notificado muertes, aunque su relación con TYKERB® es incierta. La hepatotoxicidad podría presentarse en cuestión de días, o varios meses después del inicio del tratamiento. Se deben vigilar las pruebas de función hepática (aminotransferasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) antes de iniciar el tratamiento, cada 4 a 6 semanas durante el tratamiento, y cuando sea clínicamente indicado. Si se presentan cambios severos en la función hepática, se deberá suspender la terapia con TYKERB® y no volver a tratar a estos pacientes con este fármaco (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Los pacientes portadores de alelos HLA DQA1\*02:01 y DRB1\*07:01 tienen un riesgo aumentado de hepatotoxicidad asociada a TYKERB®. En un estudio clínico grande, aleatorizado de TYKERB® en monoterapia EGF114471 (n=1,194), el riesgo general de daño hepático severo (ALT >5 veces más alto que el límite superior normal, grado 3 del CTCEA del NCI) fue de 2% (1:50), el riesgo en portadores de los alelos DQA1\*02:01 y DRB1\*07:01 fue de 8% (1:12), y el riesgo en no portadores fue de 0.5% (1:200). El estado de portador de los alelos de riesgo HLA es común (15 a 25%) en poblaciones caucásicas, asiáticas, africanas e hispanicas, pero más baja (1%) en población japonesa.

Si se va a administrar TYKERB® a pacientes con insuficiencia hepática severa preexistente, se recomienda reducir la dosis. En pacientes que desarrollen hepatotoxicidad severa mientras se encuentran bajo terapia, se deberá suspender la terapia con TYKERB® y no volver a tratar a estos pacientes con este fármaco (véanse DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN y FARMACOCINÉTICA – Poblaciones de Pacientes Especiales).

#### Diarrea

Se han reportado casos de diarrea, incluyendo diarrea severa, con el tratamiento con TYKERB® (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). La diarrea puede ser grave, y se han reportado muertes. La diarrea generalmente ocurre temprano durante el tratamiento con TYKERB®, con aproximadamente el 50% de los

ANEXOS  
DIVISIÓN DE CONTRATO

RECEIVED

pacientes comenzando dentro de los primeros 6 días de tratamiento. Suele durar 4-5 días. La diarrea inducida por TYKERB® usualmente es de bajo grado, con diarrea severa grados 3 y 4 del CTCEA del NCI ocurriendo en <10% y <1% de pacientes, respectivamente. La identificación e intervención tempranas son críticas para el manejo óptimo de la diarrea. Se debe indicar a los pacientes que reporten cualquier cambio en sus patrones intestinales inmediatamente. Se recomienda el tratamiento oportuno de la diarrea con agentes antidiarreicos como la loperamida después de la primera evacuación de heces no formadas. Los casos graves de diarrea pueden requerir administración de electrolitos y líquidos orales o intravenosos, uso de antibióticos tales como fluoroquinolonas (especialmente si la diarrea persiste más allá de 24 horas, hay fiebre, o neutropenia grados 3 o 4), así como la interrupción o la discontinuación de la terapia con TYKERB® [véase DOSIS Y ADMINISTRACIÓN - retraso de la dosis y reducción de la dosis (todas las indicaciones)].

#### Reacciones cutáneas graves

Las reacciones cutáneas graves han sido reportadas con TYKERB®. Si se sospecha de eritema multiforme o reacciones que amenazan la vida, tales como, síndrome de Stevens-Johnson o necrosis epidérmica tóxica (por ejemplo, erupciones progresivas en la piel a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa) suspender el tratamiento con TYKERB® (ver Dosis y administración).

#### Tratamiento concomitante con inhibidores o inductores de la isoenzima CYP3A4

El tratamiento concomitante con inhibidores o inductores de la isoenzima CYP3A4 debe hacerse con precaución debido al riesgo de aumento o disminución, respectivamente, en la exposición a lapatinib (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

#### Efectos sobre la Capacidad de Conducir y Operar Maquinaria

No se han realizado estudios para investigar el efecto que ejerce TYKERB® en la capacidad de conducir vehículos u operar maquinaria. Con base en el perfil farmacológico de TYKERB®, no es posible predecir efecto perjudicial alguno en dichas actividades. Al momento de considerar la capacidad de la paciente para desempeñar tareas que requieren discernimiento y habilidades psicomotoras o cognitivas, se deberá tener presente su estado clínico y el perfil de eventos adversos de TYKERB®.

## VII.- RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

### Embarazo

#### Resumen de los riesgos

Los datos sobre mujeres embarazadas expuestas a TYKERB® son insuficientes y no permiten evaluar los riesgos. Se deberá avisar a las mujeres embarazadas sobre los riesgos que podría correr el feto. TYKERB® deberá administrarse durante el embarazo sólo si los beneficios esperados justifican el riesgo potencial para el feto.

TYKERB® no fue teratogénico en estudios en ratas y conejas preñadas, TYKERB® pero ocasionó anomalías menores al administrarse a dosis tóxicas para las madres (véase DATOS EN ANIMALES).

#### Datos en animales

En estudios de desarrollo embrionofetal realizados con ratas y conejas preñadas, las hembras recibieron 30, 60 y 120 mg/kg de TYKERB® 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 ABC) alcanzada con la administración de 1250 mg de TYKERB® junto con capecitabina.

En las conejas, la administración de 60 y 120 mg/kg/d de TYKERB® que equivalen a aprox. 0.07 y 0.2 veces la exposición clínica (en términos del ABC) que se alcanza con la administración de 1250 mg de TYKERB® junto

OVER THE

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 ABC) 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 ABC).

#### Lactancia

#### Resumen de los riesgos

No hay datos sobre la presencia de TYKERB® en la leche materna humana, ni sobre sus efectos sobre el lactante o la producción de leche. Como muchos fármacos se excretan en la leche materna humana, y debido al riesgo potencial de eventos adversos ocasionados por TYKERB® en lactantes cuyas madres reciben este medicamento, se recomienda suspender la lactancia en aquellas mujeres que se encuentren recibiendo algún tratamiento con TYKERB® y durante al menos 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 TYKERB® puede causar daño fetal. A las mujeres con capacidad para procrear se les deberá aconsejar el uso de métodos anticonceptivos eficaces (métodos que den como resultado tasas de embarazo inferiores al 1%) mientras se esté administrando TYKERB® y durante al menos los 5 días posteriores a la última administración.

#### Infertilidad

Se desconocen los efectos de TYKERB® 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 ABC) con la administración de 1250 mg de TYKERB® junto con capecitabina.

Sin embargo, cuando se trató a ratas hembra con TYKERB® oral durante el periodo 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 ABC], respectivamente, con la administración de 1250 mg de TYKERB® junto con capecitabina).

## VIII.- REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

### Resumen del perfil toxicológico

#### Datos de Estudios Clínicos

La seguridad de TYKERB® ha sido evaluada como monoterapia y en combinación con otros agentes quimioterapéuticos para varios tipos de cáncer en más de 20,000 pacientes incluyendo 198 pacientes que recibieron TYKERB® en combinación con capecitabina, 149 pacientes que recibieron TYKERB® en combinación con trastuzumab, 222 pacientes que recibieron TYKERB® en combinación con paclitaxel una vez a la semana, 293 pacientes que recibieron TYKERB® en combinación con paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas), y 654 pacientes que recibieron TYKERB® en combinación con letrozol (referirse a Estudios Clínicos).

#### Resumen tabulado de las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas medicamentosas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1- Tabla 6) se han ordenado según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema,

SECRET



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 común (mayor o igual a 1/10); común (mayor o igual a 1/100 y menor que 1/10), no común (mayor o igual a 1/1000 y menor que 1/100), rara (mayor o igual a 1/10,000 y menor que 1/1000) y muy rara (menor que 1/10,000).

### Reacciones adversas con la monoterapia con TYKERB®

Se ha notificado que las reacciones adversas que se presentan a continuación se encuentran asociadas con TYKERB®.

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en asociación con TYKERB®

Categoría de Frecuencia	Reacción adversa
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>	
Muy común	Anorexia.
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Común	Disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo <sup>2</sup>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
No común	Enfermedad pulmonar intersticial/ neumonitis
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy comunes	Diarrea, la cual puede producir deshidratación. Náusea. Vómito.
<b>Trastornos hepato biliares</b>	
No común	Hiperbilirrubinemia <sup>3</sup> , hepatotoxicidad <sup>4</sup> .
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy común	Exantema <sup>5</sup> (incluyendo dermatitis acneiforme) (Ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN – demora y reducción en la dosificación – otras toxicidades).
Común	Trastornos unguales, incluyendo paroniquia.
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
Raro	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia <sup>6</sup>
<b>Trastornos generales y en el sitio de administración</b>	
Muy común	Fatiga.

<sup>1</sup> Véase el apartado 5. Contraindicaciones.

<sup>2</sup> Se han notificado disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en aproximadamente 1% de los pacientes, las cuales fueron asintomáticas en más del 70% de los casos. En más del 70% de los casos, las disminuciones en la FEVI se resolvieron o mejoraron al suspender el tratamiento con TYKERB®. Aproximadamente un 0.3% de los pacientes que recibieron monoterapia con TYKERB® experimentó disminución sintomática en la FEVI. Entre los eventos adversos observados se incluyen: disnea, insuficiencia cardíaca y palpitaciones (Ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y PRECAUCIONES GENERALES)

<sup>3</sup> En general, los casos de diarrea y exantema fueron de grado bajo (la mayoría de los eventos de diarrea fueron de grado 1 o 2) y no condujeron a la discontinuación del tratamiento con TYKERB®. La diarrea exhibe una respuesta óptima al



ANEXOS  
CONDICIONES DE CONTRATOS

CHYEL MS

Tratamiento proactivo (Ver PRECAUCIONES GENERALES). En la mayoría de los casos, los exantemas fueron transitorios. (Ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

<sup>4</sup> ALT o AST > 3 x LSN y bilirrubina total > 1,5 x LSN o eventos hepatobiliares graves asociados con el lapatinib o casos de ley de Hy.

<sup>5</sup> El incremento en las concentraciones de bilirrubina podría deberse a la inhibición mediada por Lapatinib de la captación hepática a través del OATP1B1 o de la inhibición de la excreción biliar mediada por Pgp o BCRP.

### Reacciones adversas con TYKERB<sup>®</sup> en combinación con Capecitabina

Además de las reacciones adversas observadas con la monoterapia con TYKERB<sup>®</sup>, se ha notificado que las reacciones adversas adicionales que se presentan a continuación se encuentran asociadas con TYKERB<sup>®</sup>, administrado en combinación con capecitabina en el estudio EGF100151, con una diferencia en la frecuencia de incidencia de más de 5%, en comparación con la frecuencia de incidencia observada con la capecitabina sola. Estas informaciones están basadas en la exposición a esta combinación en 198 pacientes.

Tabla 2. Reacciones adversas registradas en el estudio EGF100151 con una diferencia de frecuencia > 5% en comparación con la capecitabina sola.

Categoría de Frecuencia	Reacción Adversa
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy común	Dispepsia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy común	Resequecedad cutánea

Además, se notificó que las reacciones adversas que se presentan a continuación se encuentran asociadas con TYKERB<sup>®</sup>, administrado en combinación con capecitabina, pero se observaron a una frecuencia de incidencia similar a la del grupo que recibió monoterapia con capecitabina.

Tabla 3. Otras reacciones adversas registradas en el estudio EGF100151 con una frecuencia similar a la observada con la capecitabina sola.

Categoría de Frecuencia	Reacción Adversa
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy común	Estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy común	Eritrodisestesia palmo-plantar
<b>Trastornos generales y en el sitio de administración</b>	
Muy común	Mucositis
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Muy comunes	Dolor en las extremidades, dolor de espalda
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Común	Cefalea
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Muy común	Insomnio

ANEXOS  
DIVISIÓN DE CONTRATOS

SMITHSONIAN INSTITUTION

**Reacciones Adversas con TYKERB® en Combinación con Trastuzumab**

No se reportaron reacciones adversas adicionales asociadas con TYKERB® en combinación con trastuzumab. Hubo un aumento en la incidencia de toxicidad cardíaca, pero esos aumentos fueron comparables en naturaleza y gravedad a aquellos reportados en el programa clínico de TYKERB® (véase PRECAUCIONES GENERALES – Toxicidad Cardíaca). Estos datos están basados en la exposición a esta combinación en 149 pacientes del estudio EGF 104900 de fase III.

**Reacciones adversas con TYKERB® en Combinación con Paclitaxel**

Además de las reacciones adversas observadas con la monoterapia con TYKERB®, se han reportado las siguientes reacciones adversas adicionales como asociadas con la terapia con TYKERB® en combinación con paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup> semanalmente) con una diferencia en cuanto a frecuencia de más de 5% en comparación con paclitaxel solo. La información se basa en la exposición de 222 pacientes a esta combinación del estudio EGF 104535.

Tabla 4. Otras reacciones adversas registradas en el estudio EGF104535 con una diferencia de frecuencia >5% en comparación con paclitaxel

Categoría de Frecuencia	Reacción Adversa
<b>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</b>	
Muy común	Neutropenia, leucopenia, anemia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy común	Neuropatía periférica
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	
Muy común	Mialgia*

\*Reacciones adversas adicionales reportadas en 293 pacientes bajo TYKERB® en combinación con paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas) en el estudio EGF30001 con una diferencia en cuanto a frecuencia de más de 5% en comparación con paclitaxel solo.

**Reacciones adversas con TYKERB® en Combinación con Letrozol**

Además de las reacciones adversas observadas con la monoterapia con TYKERB®, se han reportado las siguientes reacciones adversas adicionales están asociadas con la administración de TYKERB® en combinación con Letrozol en el estudio EGF30008, con una diferencia de más de 5% en la incidencia, en comparación con la monoterapia con Letrozol. Estos datos se basan en la exposición a esta combinación en 654 pacientes.

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

Categoría de Frecuencia	Reacción Adversa
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>	
Muy común	Epistaxis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy comunes	Alopecia, resequedad cutánea

ANEXOS  
DIVISIÓN DE CONTRATOS

SIM TEXIO

**Datos post-comercialización**

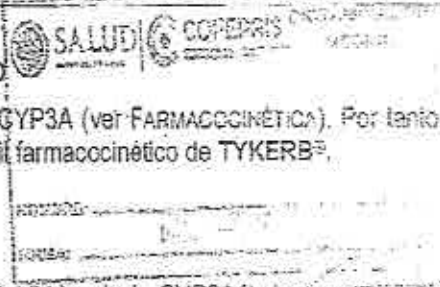
Las siguientes reacciones adversas del medicamento se han derivado de la experiencia post-comercialización con TYKERB®, a través de informes de casos espontáneos y casos de literatura. Debido a que estas reacciones se reportaron voluntariamente de una población de tamaño incierto, no es posible estimar la frecuencia, por lo tanto, se clasifica como desconocida. Las reacciones adversas se enlistan de acuerdo la clasificación de órganos o sistema (SOCs) del MedDRA. Dentro de cada clase de sistema de órganos (SOC) las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

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

<b>Reacción Adversa</b>
<b>Trastornos Cardíacos</b>
Arritmias Ventriculares/ <i>Torsade de Pointes</i> (TdP)
Electrocardiograma prolongado QT
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>
Reacciones cutáneas adversas graves, incluyendo síndrome Stevens Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
Fisuras cutáneas <sup>1</sup>
<sup>1</sup> La frecuencia de fisuras cutáneas en el conjunto de datos de estudios clínicos combinados fue del 4.9% (común).

**IX.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO**

TYKERB® se metaboliza principalmente a través de la isoenzima CYP3A (ver FARMACOCINÉTICA). Por tanto, los inhibidores o inductores de estas enzimas pueden alterar el perfil farmacocinético de TYKERB®.


**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 TYKERB® aumentó aproximadamente 3.6 veces y la vida media 1.7 veces.

La coadministración de TYKERB® con inhibidores conocidos de CYP3A4 (p.ej., eritromicina, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, jugo de toronja, ritonavir saquinavir, cisaprida, verapamilo, pimozida, nefazodona, ciclosporina, debe hacerse con precaución, debiéndose monitorear cuidadosamente la respuesta clínica y los eventos adversos (ver PRECAUCIONES GENERALES).

Si concomitantemente los pacientes deben recibir un potente inhibidor de la CYP3A4, basados en estudios farmacocinéticos, debe tomarse en cuenta que se estima que una reducción en la dosis de TYKERB®, a 500 mg/día podrá lograr valores esperados para el Área Bajo la Curva (ABC) de TYKERB®, en condiciones en que los pacientes no hubieran recibido el potente inhibidor de la CYP3A4. Sin embargo, no hay datos clínicos con este ajuste de dosis en pacientes recibiendo inhibidores potentes de la CYP3A4. Si tal inhibidor potente se suspende, debe tomarse un periodo de lavado (wash out) de aproximadamente 1 semana antes de aumentar la dosis de lapatinib para alcanzar la dosis recomendada.

**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 a TYKERB® disminuyó aproximadamente un 72%.

ANEXOS  
DIVISION DE CONTRATOS

CITY TEMPO

La coadministración de **TYKERB®** con inductores conocidos de CYP3A4 (p.ej., rifampina, rifabucina, carbamazepina, fenitoína ó [hierba de san Juan, *Hypericum perforatum*]) deberá realizarse con precaución vigilando cuidadosamente la respuesta clínica y los eventos adversos (ver PRECAUCIONES GENERALES).

Si concomitantemente los pacientes deben recibir un potente inductor de la CYP3A4, basados en estudios farmacocinéticos, debe tomarse en cuenta que la dosis de **TYKERB®** debe aumentarse gradualmente entre 1,250 mg/día y hasta 4,500 mg/día, o de 1,500 a 5,500 mg/día, según la tolerabilidad. Se estima que esta dosis podrá lograr los valores esperados para el Área Bajo la Curva (ABC) de **TYKERB®** al rango esperado en condiciones en que los pacientes no hubieran recibido el inductor. Sin embargo, no hay datos clínicos con este ajuste de dosis en pacientes recibiendo potentes inductores de la CYP3A4. Si tal inductor potente se suspende, la dosis de **TYKERB®** debe reducirse aproximadamente 2 semanas para alcanzar la recomendada.

#### Fármacos modificadores del pH gástrico

El tratamiento previo con un inhibidor de la bomba de protones (por ejemplo, esomeprazol) disminuyó la exposición al lapatinib en un promedio de 27% (intervalo: 6% a 49%). Éste efecto disminuye al incrementarse la edad de aproximadamente 40 a 60 años. Por lo tanto, deberá tenerse precaución cuando se use **TYKERB®** en pacientes tratados previamente con un inhibidor de la bomba de protones.

#### Efectos de **TYKERB®** sobre otros fármacos

In vitro, Lapatinib inhibe a la CYP3A4 a concentraciones clínicamente relevantes. La coadministración de **TYKERB®** con midazolam administrado oralmente resultó en un incremento de aproximadamente 45% en el ABC de midazolam. No existió un incremento clínicamente significativo en el ABC de midazolam cuando éste se administró en forma intravenosa. Deberá ejercerse precaución cuando se dosifique **TYKERB®** en forma concurrente con medicamentos administrados oralmente con ventanas terapéuticas estrechas que sean sustratos de la CYP3A4 (referirse a FARMACOCINÉTICA).

**TYKERB®** inhibe a la isoenzima CYP2C8 in vitro a concentraciones clínicamente relevantes. Se debe tener precaución al administrar **TYKERB®** de manera concurrente con medicamentos con un estrecho intervalo terapéutico que sean sustratos de la CYP2C8 como la repaglinida (véase FARMACOCINÉTICA).

#### Tratamiento de combinación y tratamiento de combinación en dosis no fijas

La coadministración de **TYKERB®** con paclitaxel intravenoso aumentó el nivel de exposición al paclitaxel en 23%, debido a la inhibición de la CYP2C8 y/o la P-glicoproteína (Pgp) asociada a **TYKERB®**. En estudios clínicos, se ha observado un incremento en la incidencia y severidad de casos de diarrea y neutropenia con esta combinación. Se recomienda tener precaución si se coadministra **TYKERB®** con paclitaxel.

La coadministración de **TYKERB®** con docetaxel administrado vía intravenosa no afectó significativamente el ABC o la  $C_{12h}$  de alguna de las sustancias activas. Sin embargo, hubo un incremento en la incidencia de neutropenia inducida por docetaxel.

La coadministración de **TYKERB®** con Irinotecán (cuando es administrado como parte del régimen de FOLFIRI) produjo un incremento de aproximadamente 40% en el ABC del SN-38, el metabolito activo del Irinotecán. Se desconoce el mecanismo preciso de esta interacción. Se recomienda tener precaución si se coadministra **TYKERB®** con Irinotecán.

La administración de **TYKERB®** con capecitabina, letrozol o trastuzumab no afectó significativamente la farmacocinética de estos fármacos (ni de los metabolitos de la capecitabina) ni la de **TYKERB®**.

#### Efectos de **TYKERB®** sobre las proteínas transportadoras

**TYKERB®** es un sustrato de las proteínas transportadoras Pgp y de la Proteína de Resistencia en el Cáncer de Mama (BCRP). Los inhibidores e inductores de estas proteínas pueden alterar la exposición y/o la distribución de **TYKERB®** (véase FARMACOCINÉTICA).

**TYKERB®** inhibe la proteína transportadora Pgp in vitro a concentraciones clínicamente relevantes. La coadministración de **TYKERB®** con digoxina administrada por vía oral produjo un incremento de aproximadamente 98% en el ABC de la digoxina. Se debe tener precaución al administrar **TYKERB®** de manera

ANEXOS  
CONTRATOS

SECRET  
SECRET

concurrente con medicamentos con un estrecho intervalo terapéutico que sean sustratos de la Pgp (por ejemplo: la quinidina).

*In vitro* lapatinib inhibe a las proteínas transportadoras, BCRP y OATP1B1. La relevancia clínica de este efecto no se ha evaluado. No puede excluirse que lapatinib afectará la farmacocinética de los sustratos de BCRP (p.ej. topotecan y la quinidina) y OATP1B1 (P.ej. rosuvastatin) (ver FARMACOCINÉTICA).

#### Interacciones farmacológicas con alimentos / líquidos

La ingestión de alimentos afecta la biodisponibilidad de TYKERB® (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y FARMACOCINÉTICA).

El jugo de pomelo (toronja) podría inhibir la CYP3A4 y la gpP de la pared intestinal y aumentar con ello la biodisponibilidad de TYKERB® por lo que debe evitarse su consumo durante el tratamiento con TYKERB® (VER INTERACCIONES CON INHIBIDORES DE LA CYP3A4 Y BIOTRANSFORMACIÓN Y METABOLISMO).

### X.-PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

#### Seguridad farmacológica

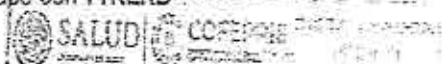
No se identificaron efectos neurológicos, respiratorios o cardiovasculares en una serie de estudios de seguridad farmacológica *in vitro* ni en los estudios con animales *in vivo* llevados a cabo con TYKERB®.

#### Toxicidad tras dosis repetida

Se evaluó TYKERB® 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, la atrofia de la piel, las estructuras anexiales, la degeneración, la inflamación del tubo digestivo, los órganos accesorios del aparato digestivo (incluido el hígado), la glándula mamaria y la próstata. Estos efectos se observaron con dosis de  $\geq 30$  mg/kg/d en las ratas y de  $\geq 40$  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 el ABC calculado fue 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 el ABC calculado fue 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 TYKERB® 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/m<sup>2</sup> de capecitabina, estas dosis dieron lugar a exposiciones (ABC) 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  $\geq 60$  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/m<sup>2</sup> de capecitabina. No está clara la relevancia de estos hallazgos renales para el ser humano. TYKERB® no fue clastogénico ni mutagénico en un conjunto de ensayos que incluyeron el ensayo de aberración cromosómica en hámsteres chinos, el ensayo de Ames, el ensayo de aberración cromosómica en linfocitos humanos y un ensayo de aberración cromosómica *in vivo* en la médula ósea de ratas.



CHANEL PARIS

**Toxicidad para la función reproductora**

Los datos relativos al efecto TYKERB® sobre la función reproductora se pueden consultar en la sección de RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA.

**XI. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN****Dosis y Administración**

Sólo un médico con experiencia en la administración de agentes anticancerígenos deberá iniciar el tratamiento con TYKERB®.

Antes de iniciar el tratamiento, se deberá evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) para garantizar que la FEVI basal se encuentre dentro de los límites establecidos normales (ver PRECAUCIONES GENERALES). Durante todo el tratamiento con TYKERB®, se deberá seguir vigilando la FEVI para garantizar que no disminuya por debajo del límite establecido inferior normal (LLN) (Ver demora y reducción en la dosificación — eventos cardíacos).

TYKERB® debe tomarse cuando menos 1 hora antes o 1 hora después de los alimentos (véanse INTERACCIONES Y FARMACOCINÉTICA — Absorción). La dosis recomendada diaria de TYKERB® no debe dividirse.

No se deben reemplazar las dosis omitidas, sino reiniciar la dosificación con la siguiente dosis diaria programada (Ver Dosificación).

Consulte la información completa para prescribir del medicamento coadministrado, para conocer los detalles pertinentes sobre su posología, contraindicaciones e información de seguridad.

**Cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2****TYKERB® en combinación con capecitabina**

La dosis recomendada de TYKERB® consiste en 1,250 mg (es decir, 5 tabletas) administrados una vez al día de manera continua cuando se toma en combinación con capecitabina.

La dosis recomendada de capecitabina consiste en 2000 mg/m<sup>2</sup>/día, tomados en 2 dosis administradas cada 12 horas, los días 1-14 de un ciclo de 21 días (ver Estudios Clínicos). La capecitabina debe administrarse acompañada de alimentos, o bien, dentro de los 30 minutos posteriores a la ingestión de los mismos.

**TYKERB® en combinación con trastuzumab**

La dosis recomendada de TYKERB® es 1000 mg (es decir 4 tabletas) administrados una vez al día de manera continua cuando se toma en combinación con trastuzumab.

La dosis recomendada de trastuzumab es 4 mg/kg administrados como dosis de carga intravenosa (IV), seguida de 2 mg/kg IV a la semana (véase Estudios Clínicos).

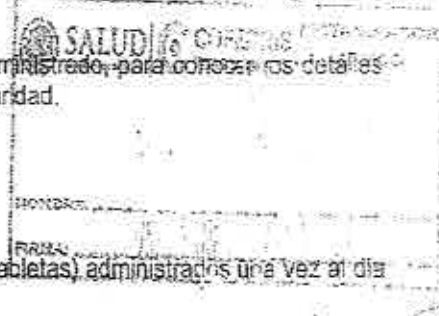
**TYKERB® en combinación con paclitaxel**

La dosis recomendada de TYKERB® es 1,500 mg (es decir 6 tabletas) una vez al día en forma continua en combinación con Paclitaxel. Cuando se coadministra con TYKERB®, la dosis recomendada de Paclitaxel es 60 mg/m<sup>2</sup> los días 1º, 8º y 15º en un esquema de 28 días. Alternativamente, el Paclitaxel puede ser administrado en una dosis de 175 mg/m<sup>2</sup>, cada 21 días (Ver Estudios Clínicos).

**TYKERB® en combinación con algún inhibidor de la aromatasa**

La dosis recomendada de TYKERB® consiste en 1,500 mg (es decir, 6 tabletas), una vez al día de manera continua, en combinación con algún inhibidor de la aromatasa.

Cuando TYKERB® se coadministra con el (inhibidor de la aromatasa), letrozol, la dosis recomendada de letrozol consiste en 2.5 mg una vez al día. Si TYKERB® se coadministra con otros inhibidores de la aromatasa, favor



SUN TANGO

de consultar la información completa para prescribir de estos medicamentos, para conocer los detalles de la dosificación.

#### **Demora y reducción en la dosis (todas las indicaciones)**

##### **Eventos cardíacos (Ver PRECAUCIONES GENERALES)**

Se deberá suspender el tratamiento con TYKERB® en aquellas pacientes que experimenten síntomas asociados con una disminución en la FEVI, de grado 3 o mayor según los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos del National Cancer Institute (NCI) de los Estados Unidos (CTCEA del NCI), o si su FEVI disminuye por debajo del límite inferior establecido normal. Se podrá reiniciar el tratamiento con TYKERB® a dosis más bajas (reducidas de 1,000 mg/día a 750 mg/día, de 1,250 mg/día a 1,000 mg/día, o de 1,500 mg/día a 1,250 mg/día) después de un mínimo de 2 semanas y si la FEVI se normaliza y el paciente está asintomático. Según la información disponible actualmente, la mayoría de las disminuciones en la FEVI se producen durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Sin embargo, existe poca información sobre la exposición a largo plazo.

##### **Enfermedad pulmonar intersticial/ neumonitis (Ver PRECAUCIONES GENERALES Y REACCIONES ADVERSAS)**

Se deberá discontinuar el tratamiento con TYKERB® en pacientes que experimenten síntomas pulmonares indicativos de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis que sean grado 3 o superior de acuerdo al CTCEA del NCI.

##### **Diarrea (véase PRECAUCIONES GENERALES y REACCIONES ADVERSAS)**

La administración de TYKERB® debe interrumpirse en pacientes con diarrea grado 3 del CTCEA del NCI o grado 1 o 2 con complicaciones (calambres abdominales moderados a severos, náusea o vómito mayor o igual al grado 2 del CTCEA del NCI, situación de rendimiento disminuido, fiebre, sepsis, neutropenia, franco sangrado o deshidratación). Puede reiniciarse TYKERB® a una dosis más baja (reducirse de 1,000 mg/día a 750 mg/día, de 1,250 mg/día a 1,000 mg/día o de 1,500 mg/día a 1,250 mg/día) cuando la diarrea mejore a grado 1 o menos. La administración de TYKERB® debe discontinuarse permanentemente en pacientes con diarrea que se encuentren en el grado 4 del CTCEA del NCI.

##### **Reacciones cutáneas severas**

TYKERB® deberá ser discontinuado en pacientes que experimenten erupción cutánea severa progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa.

##### **Otras toxicidades**

Cuando una paciente desarrolla una toxicidad de grado 2 o superior, según el CTCEA del NCI, se podrá contemplar la interrupción o discontinuación del tratamiento con TYKERB®. La dosis puede restablecerse a la dosificación estándar de 1,000 mg/día, 1,250 mg/día, o 1,500 mg/día, cuando la toxicidad mejore a grado 1 o menos. Si se produce una recurrencia de toxicidad, entonces la terapia con TYKERB® deberá reiniciarse a una dosis menor (1,000 mg/día a 750 mg/día, de 1,250 mg/día a 1,000 mg/día o de 1,500 mg/día a 1,250 mg/día).

#### **Poblaciones Especiales**

##### **Insuficiencia Renal**

No se cuenta con experiencia en la administración de TYKERB® a pacientes con insuficiencia renal severa. Sin embargo, es improbable que las pacientes que padezcan insuficiencia renal requieran una modificación en la dosis de TYKERB®, debido a que menos del 2% de la dosis administrada (lapatinib y sus metabolitos) se elimina por la vía renal (ver FARMACOCINÉTICA — Poblaciones de Pacientes Especiales).

##### **Insuficiencia Hepática**

Lapatinib es metabolizado a nivel hepático. La insuficiencia hepática de grado moderado y severo ha sido asociada con aumentos del 56% y 85% en la exposición sistémica. Se deberá tener precaución al administrar la terapia con TYKERB® a pacientes que padezcan insuficiencia hepática, debido a que este grupo de pacientes

ANEXOS  
DE CONTRATOS

SIN TEXTO

experimenta un mayor grado de exposición al fármaco (véanse PRECAUCIONES GENERALES y FARMACOCINÉTICA – Poblaciones de Pacientes Especiales).

Se debe reducir la dosis de TYKERB® en pacientes con insuficiencia hepática severa (Clase C de Child-Pugh). Se sugiere una reducción posológica de 1,250 mg a 750 mg/día, o de 1,500 mg/día a 1,000 mg/día, en pacientes con insuficiencia hepática severa para ajustar el área bajo la curva (ABC) al rango normal. Sin embargo, no existen datos clínicos con este ajuste posológico en pacientes con insuficiencia hepática severa (véanse PRECAUCIONES GENERALES y FARMACOCINÉTICA – Poblaciones de Pacientes Especiales).

#### Niños

Aún no se establece la seguridad y eficacia de TYKERB® en pacientes pediátricos.

#### Pacientes de edad avanzada

Existe poca información concerniente al uso de TYKERB® en pacientes de 65 años de edad y mayores (véase tabla 7).

Tabla 7. Exposición en Pacientes de Edad Avanzada

Estudio Clínico	≥65 años	≥75 años
TYKERB® más capecitabina (N=198) (EGF100151)	33 (17%)	2 (1%)
TYKERB® más trastuzumab (N=148) (EGF 104900)	23 (16%)	6 (4%)
TYKERB® más paclitaxel (N=222) (EGF 104535)	16 (7%)	0
TYKERB® más letrozol (N=642) (EGF30008)	285 (44%)	77 (12%)
TYKERB® como agente único (N=599) (EGF20002, EGF20008, EGF20009, EGF103009)	101 (17%)	24 (4%)

Con base en la edad, no se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia de estos regímenes. En otra experiencia clínica reportada no se han identificado diferencias en las respuestas entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes. No es posible descartar una mayor sensibilidad de los individuos de edad avanzada.

## XII.- MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No existe antídoto específico para la inhibición de la fosforilación de tirosina del ErbB1 (EGFR) y/o ErbB2 HER2. La dosis oral máxima de TYKERB® que se ha administrado en estudios clínicos consiste en 1,800 mg una vez al día.

La ingestión de TYKERB® a una mayor frecuencia podría producir concentraciones séricas que excedan las observadas en los estudios clínicos. Por tanto, no se deberán reemplazar las dosis omitidas, sino reanudar la dosificación con la siguiente dosis diaria programada (Ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

#### Síntomas y Signos

Casos asintomáticos y sintomáticos de sobredosis se han reportado en pacientes iniciando el tratamiento con TYKERB®. Los síntomas observados incluyen eventos conocidos asociados a TYKERB® (véase REACCIONES ADVERSAS) y en algunos casos dolor en el cuero cabelludo, taquicardia sinusal (con ECG normal) y/o inflamación de la mucosa.

SUN TEXTO  
CIVIL MRS



La exposición sistémica al TYKERB® es mayor cuando el fármaco se administra junto con alimentos (véanse DOSIS Y ADMINISTRACIÓN E INTERACCIONES). Los valores de ABC de lapatinib fueron aproximadamente 3 y 4 veces mayores ( $C_{max}$  aproximadamente 2.5 y 3 veces mayor), cuando el fármaco se administró con una comida baja en grasa (5% de grasa [500 calorías]) o con una comida alta en grasa (50% de grasa [1,000 calorías]), respectivamente.

### Distribución

TYKERB® exhibe un alto grado de fijación proteínica (superior al 99%) a la albúmina y a la alfa-1- glucoproteína ácida. Los estudios realizados *in vitro* indican que lapatinib es un sustrato de los transportadores de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés; ABCG2 y la  $\rho$ -glucoproteína (ABCB1). También se ha demostrado que lapatinib inhibe Pgp ( $IC_{50}$  2.3  $\mu\text{g/mL}$ ), BCRP ( $IC_{50}$  0.014  $\mu\text{g/mL}$ ) y, así como el transportador de captación hepática OATP1B1 ( $IC_{50}$  2.3  $\mu\text{g/mL}$ ). *In vitro*, a concentraciones clínicamente importantes. Se desconoce la importancia clínica de estos efectos en el perfil farmacocinético de otros fármacos, o en la actividad farmacológica de otros agentes anticancerígenos. Lapatinib no inhibe significativamente a los transportadores renales OAT u OCT (los valores *in vitro* de  $IC_{50}$  fueron mayores o iguales a 6.9  $\mu\text{g/mL}$ ).

### Biotransformación / Metabolismo

TYKERB® experimenta un extenso metabolismo, el cual tiene lugar principalmente a través de CYP3A4 y CYP3A5, con una contribución menor de las enzimas CYP2C19 y CYP2C8 hacia una variedad de metabolitos oxidados, de los cuales ninguno representa más del 14% de la dosis recuperada en las heces, ni más del 10% de la concentración plasmática de TYKERB®.

### Eliminación

La vida media de TYKERB®, cuantificada después de administrar dosis únicas, aumento de manera proporcional con los incrementos de las dosis. Sin embargo, la dosis diaria de TYKERB® permite alcanzar el estado estacionario o de equilibrio en un lapso de 6 a 7 días, lo cual indica que la vida media eficaz es de aproximadamente 1 día. TYKERB® se elimina principalmente por metabolismo de CYP3A4/5. La ruta primaria de eliminación de Lapatinib y sus metabolitos son las heces, donde menos del 2% de la dosis (como lapatinib y metabolitos) se excreta en la orina. La porción de la dosis de TYKERB® que se recupera en las heces representa una mediana de 27% (intervalo de 3 a 67%) de una dosis oral.

### Evaluación *in vitro* de la capacidad de interacción farmacológica

Con concentraciones equiparables a las que se alcanzan en clínica, TYKERB® inhibe *in vitro* la CYP3A ( $K_i$  entre 0.6 y 2.3  $\mu\text{g/ml}$ ) y la CYP2C8 (0.3  $\mu\text{g/ml}$ ). TYKERB® no inhibió de manera significativa las siguientes enzimas de los microsomas hepáticos humanos: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o UGT (las  $IC_{50}$  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 de TYKERB®. Al evaluar los datos combinados, con un rango de 18 a 82 años de edad, no se aprecia ningún efecto relevante.

#### Género

El género no afecta la farmacocinética de TYKERB®. Al evaluar los datos combinados, integrados por más de 300 mujeres y más de 450 hombres, no se aprecia ninguna diferencia relevante.

ANEXOS  
DIVISIÓN DE CONTRATOS

SIN TEXCO

**Raza u origen étnico**

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

**Insuficiencia Renal**

No se han realizado estudios específicos para evaluar el perfil farmacocinético de lapatinib en pacientes que padecen insuficiencia renal, ni en pacientes sometidas a hemodiálisis. Sin embargo, es improbable que la presencia de insuficiencia renal afecte el perfil farmacocinético de TYKERB®, debido a que menos del 2% de una dosis administrada se elimina por la vía renal (como lapatinib inalterado y metabolitos).

**Insuficiencia Hepática**

Se examinó el perfil farmacocinético de TYKERB® en pacientes con insuficiencia hepática de grado moderado (N=8) o severo (N=4), y en 8 sujetos control sanos. Después de administrar una dosis oral única de 100 mg, la exposición sistémica (AUC) a TYKERB® aumentó aproximadamente 56% y 85%, en pacientes con insuficiencia hepática de grado moderado y severo, respectivamente. Se deberá proceder con precaución al administrar TYKERB® a pacientes que padezcan insuficiencia hepática debido a un incremento en la exposición al fármaco. Se recomienda reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática severa preexistente. En pacientes que desarrollen hepatotoxicidad severa mientras se encuentran bajo terapia, se deberá suspender la terapia con TYKERB® y no volver a tratar a estos pacientes con este fármaco (véanse DOSIS Y ADMINISTRACIÓN Y PRECAUCIONES GENERALES).

**Farmacogenómica**

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

En un sub estudio 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 PRECAUCIONES GENERALES).

**Estudios Clínicos**

En la combinación de TYKERB® con capecitabina o paclitaxel, presentó una eficacia superior la monoterapia de la capecitabina o del paclitaxel en el estudio EGF100151.

Datos en dos estudios aleatorizados en enfermedad metastásica (EGF144438 [CEREBRELLI] y EGF108819 [COMPLETE]) han demostrado que TYKERB® combinado con quimioterapia es menos eficaz que trastuzumab cuando se combina con quimioterapia.

La combinación de TYKERB® con trastuzumab fue evaluada en el estudio clínico aleatorizado EGF104906, observándose que hay una eficacia superior a la monoterapia de TYKERB® en pacientes con cáncer de mama metastásico que habían presentado progresión en un esquema terapéutico anterior que contenía trastuzumab.

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

Véase más adelante para detalles.

TYKERB® no está indicado en el tratamiento adyuvante.

**Tratamiento de combinación con TYKERB® y Capecitabina  
Estudio EGF100151**

En el estudio aleatorizado de fase III EGF100151 se evaluó la seguridad y la eficacia de TYKERB®, administrado en combinación con capecitabina en el tratamiento del cáncer de mama. Las pacientes elegibles para participar en el estudio tenían el diagnóstico de cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, que sobreexpresaban la proteína ErbB2 (IHC 3+ o IHC 2+ y FISH positivo), y que habían progresado después de tratamiento previo que incluyó taxanos, antirraciclinas y trastuzumab. Antes de iniciar el tratamiento con TYKERB®, se evaluó la FEVI en todas las pacientes (utilizando una ecocardiografía) o ventriculografía isotópica.

SUN TEXAS

nuclear [en inglés, multi gated acquisition scan- MUGA) para garantizar que la FEVI basal se encontrara dentro de los límites establecidos normales. En los estudios clínicos, durante todo el tratamiento con lapatinib, se vigilo la FEVI a intervalos de aproximadamente, cada 8 semanas para garantizar que no disminuyera por debajo del límite establecido inferior normal. La mayoría de las disminuciones en la FEVI (superiores al 60% de eventos) se produjeron durante las primeras nueve semanas de tratamiento. Sin embargo, existe poca información sobre la exposición a largo plazo.

Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir ya sea 1250 mg de TYKERB®, administrados una vez al día (de manera continua), mas capecitabina (2000 mg/m<sup>2</sup>/día, los días 1-14, cada 21 días), o bien, para recibir una monoterapia con capecitabina (2.500 mg/m<sup>2</sup>/día, los días 1-14, cada 21 días). El tratamiento del estudio fue administrado hasta la progresión de la enfermedad, o el retiro por alguna otra razón. El objetivo primario de valoración fue el tiempo a la progresión (TTP); los resultados están basados en la revisión llevada a cabo por una comisión o panel de revisión independiente.

Los resultados en la fecha de corte de datos del 03 de abril de 2006 (la fecha en la que el reclutamiento fue detenido), mostraron un aumento significativo de TTP para los pacientes que recibieron TYKERB® más capecitabina (lo que representa una reducción del 43 % en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte por cáncer de mama en comparación con la monoterapia de capecitabina, según lo evaluado por el panel de revisión independiente). Véase la Tabla 1.

**Tabla 1. ESTUDIO EGF100151: Datos clave de Eficacia (TTP [Tiempo hasta la progresión], TRG [Tasa de respuesta global])**

Resultados de Eficacia	Evaluación Independiente		Evaluación del investigador	
	Lapatinib más capecitabina (N=198)	Capecitabina sola (N=201)	Lapatinib más capecitabina (N=198)	Capecitabina sola (N=201)
<b>Tiempo hasta la progresión</b>				
- Progresaron o murieron por cáncer de mama	41%	51%	61%	63%
- La mediana del tiempo hasta la progresión (semanas)	27.1	18.6	23.9	18.2
- Cociente de riesgo, IC 95%	0.57 (0.43, 0.77)		0.72 (0.56, 0.92)	
- (p valor)	0.00013		0.00762	
<b>Tasa de respuesta global, IC 95%</b>	23.7% (18.0, 30.3)	13.9% (9.5, 19.5)	31.8% (25.4, 38.8)	17.4% (12.4, 23.4)

CI = Intervalo de Confianza

La tasa de respuesta global según lo evaluado por un panel de revisión independiente fue de 23.7% para los pacientes que recibieron TYKERB® más capecitabina y 13.9% para los pacientes que recibieron capecitabina. La mediana de la duración de la respuesta fue de 32.1 y 30.6 semanas respectivamente.

SECRET  
MRS

En el grupo que recibió la terapia de combinación, hubo 4 (2%) progresiones en el sistema nervioso central, en comparación con las 13 (6%) progresiones observadas en el grupo que recibió la monoterapia con capecitabina, de acuerdo a la evaluación de un panel independiente de revisión. (Ver Estudios Clínicos – Efectos de TYKERB® en las metástasis a SNC).

En el momento en que se detuvo el reclutamiento (03 de abril de 2006), 399 pacientes fueron aleatorizados a la terapia del estudio, mientras que otros 9 estaban siendo evaluados para ser seleccionados. A los 9 pacientes que se encontraban en el periodo de selección, así como a todos aquellos que ya se encontraban recibiendo monoterapia con capecitabina, se les ofreció el tratamiento de combinación. En total, 207 pacientes fueron asignados a la terapia de combinación y 201 pacientes fueron asignados a la monoterapia con capecitabina.

En la Tabla 2 se resumen un análisis de datos de supervivencia al 01 de octubre de 2008.

Tabla 2. Datos globales de supervivencia del Estudio EGF100151 (TYKERB® / Capecitabina)

	TYKERB® más capecitabina (N=207)	Capecitabina sola (N=201)
Supervivencia Global		
Muertes	81%	86%
Mediana de supervivencia global (semanas)	75.0	64.7
Proporción de riesgo, IC del 95% (valor p)	0.87 (0.71, 1.08) 0.210	

Después de que se detuvo el estudio, se cambió tratamiento a 36 pacientes del grupo de capecitabina para recibir tratamiento con TYKERB® más capecitabina, de los cuales 26 fueron cambiados de tratamiento antes de la progresión de la enfermedad mientras se encontraban recibiendo capecitabina sola. Para poder aislar el efecto terapéutico en la presencia del cambio de tratamiento (cross-over en inglés), se realizó un análisis de regresión de Cox considerando la transferencia como una covariable dependiente del tiempo y el efecto del tratamiento. Los resultados de este análisis sugieren una reducción clínicamente relevante en el riesgo de muerte de 20%, con una proporción de riesgos instantáneos en el efecto terapéutico de 0.80 (intervalo de confianza de 95% [CI]: 0.64, 0.99; p=0.043).

### Estudio EGF111438 (CEREBEL)

Un estudio aleatorizado Fase III (EGF111438) (N=540) comparó el efecto de TYKERB® en combinación con capecitabina comparado con trastuzumab en combinación con capecitabina en la incidencia del SNC como el sitio de primera recaída en mujeres con cáncer de mama metastásico sobre-expresando HER2. Las pacientes fueron aleatorizadas ya sea a lapatinib 1250 mg una vez al día (continuamente) más capecitabina (2.000 mg/m<sup>2</sup>/día los días 1-14 cada 21 días), o trastuzumab (dosis de carga de 8mg/kg seguido de infusiones de 6mg/kg cada 3 semanas) más capecitabina (2500mg/m<sup>2</sup>/día, los días 1-14, cada 21 días). La aleatorización se estratificó según si habían recibido previamente tratamiento con trastuzumab y el número de tratamientos previos para enfermedad metastásica (ninguno versus ≥1ª línea). El estudio se detuvo cuando en un análisis intermedio previamente planeado (N=475) demostró la superior eficacia del brazo de trastuzumab más capecitabina y una baja incidencia de eventos en SNC.

El análisis final confirmó que los resultados del objetivo primario no fueron concluyentes debido al bajo número de eventos en SNC [8 pacientes (3.2%) en el brazo lapatinib más capecitabina experimentaron metástasis con el SNC como el sitio de progresión primaria, comparado con 12 pacientes (4.8%) en el brazo de trastuzumab más capecitabina] (Ver Estudios Clínicos – Efectos de TYKERB® en las metástasis a SNC). Los resultados finales de supervivencia libre de progresión y supervivencia global se muestran en la Tabla 3. Los resultados finales confirmaron la superior eficacia del brazo trastuzumab más capecitabina.

SIM TENG  
OYELL NIS

**Tabla 3. Análisis de la Supervivencia Libre de Progresión - (SLP) evaluada por el Investigador y la Supervivencia Global (SG) en el Estudio EGF111438**

	SLP evaluada por el investigador		Supervivencia Global	
	Lapatinib + capecitabina	Trastuzumab + capecitabina	Lapatinib + capecitabina	Trastuzumab + capecitabina
<b>Todos los pacientes</b>				
n	271	269	271	269
Número (%) con Eventos <sup>1</sup>	59%	50%	26%	22%
<b>Kaplan-Meier estimado, meses<sup>2</sup></b>				
Mediana (IC 95%)	6.6 (5.7, 8.1)	8.0 (6.1, 8.9)	22.7 (19.5, -)	27.3 (23.7, -)
<b>Proporción de Riesgo<sup>3</sup></b>				
HR (IC 95%)	1.30 (1.04, 1.64)		1.34 (0.95, 1.80)	
Valor p	0.021		0.095	
<b>Pacientes que habían recibido trastuzumab previamente</b>				
n	167	159	43 (26)	38 (24)
Número (%) con Eventos <sup>1</sup>	103 (62)	85 (54)		
Mediana (IC 95%)	6.6 (5.7, 8.3)	6.1 (5.7, 8.0)	22.7 (20.1, -)	27.3 (22.5, 33.6)
HR (IC 95%)	1.13 (0.85, 1.50)		1.18 (0.76, 1.83)	
<b>Pacientes que no habían recibido trastuzumab previamente</b>				
n	104	110	104	110
Número (%) con Eventos <sup>1</sup>	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Mediana (IC 95%)	6.3 (5.6, 8.1)	10.9 (8.3, 15.0)	NE <sup>4</sup> (14.6, -)	NE <sup>4</sup> (21.6, -)
HR (IC 95%)	1.70 (1.15, 2.50)		1.67 (0.94, 2.96)	

IC = intervalo de confianza

<sup>2</sup> SLP fue definida como el tiempo desde la autorización hasta la fecha más temprana de progresión de la enfermedad o de muerte por cualquier causa o la fecha del corte.

<sup>3</sup> Pike estima el índice de riesgo del tratamiento, >1 indica un riesgo más alto para lapatinib más capecitabina comparado con trastuzumab más capecitabina.

<sup>1</sup> SLP es Progresión o Muerte y SG es Muerte debida a cualquier causa

<sup>4</sup> NE = No se alcanzó la mediana

### Efecto de TYKERB® sobre las metástasis a SNC.

En términos de respuestas objetivas, la monoterapia de TYKERB® ha demostrado una actividad mínima en el tratamiento establecido de metástasis en el SNC.

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

ANEXOS  
EMISIÓN DE CONTRATOS

SIN TEXTO

Tratamiento combinado con TYKERB® y Paclitaxel

Estudio EGF104535

La eficacia y la seguridad de TYKERB® en combinación con paclitaxel en el cáncer de mama fueron evaluadas en un estudio de fase III EGF104535 aleatorizado. Las pacientes presentaban tumores de cáncer de mama invasivo (enfermedad etapa IV) confirmados histológicamente, con sobreexpresión de HER2 (documentada por IHC o FISH) y no habían recibido terapia previa para la enfermedad metastásica.

Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup> intravenoso en el día 1<sup>o</sup>, 8<sup>o</sup> y 15<sup>o</sup> de un esquema de 28 días) más TYKERB® 1500 mg/día o placebo una vez al día. Las pacientes recibieron un mínimo de 6 ciclos de TYKERB® más paclitaxel. Una vez que se completaron 6 ciclos de combinación con paclitaxel, las pacientes continuaron con TYKERB® o placebo hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurriera una toxicidad inaceptable. El criterio de valoración principal fue la supervivencia global (SG). Cuatrocientas cuarenta y cuatro (444) pacientes fueron registradas en este estudio. De las 222 pacientes que se encontraban en tratamiento con paclitaxel más placebo, 149 pacientes (67%) con progresión de la enfermedad ingresaron a la fase de extensión abierta del estudio y recibieron monoterapia con TYKERB®. La mediana de edad fue de 50 años y 7% eran mayores de 65 años. Ochenta y seis por ciento (86%) eran asiáticas, 8% hispanas, y 5% caucásicas. La información de supervivencia global se resume en la Tabla 4.

Tabla 4: Estudio EGF104535: Datos principales de eficacia (SG)

	TYKERB® más Paclitaxel (N = 222)	Paclitaxel solo (N = 222)
Fallecieron	54%	66%
Mediana de la supervivencia global (meses) <sup>a</sup> (IC del 95%)	27.8 (23.2, 32.2)	20.5 (17.9, 24.3)
Proporción de riesgo <sup>b</sup> , IC del 95% (valor P hacia ambos extremos)	0.74 (0.58, 0.94) 0.0124	
Proporción de Riesgo de la regresión de Cox <sup>c</sup> IC del 95% (Valor P hacia ambos extremos)	0.64 (0.49, 0.82) 0.0005	

a) Intervalo de confianza

b) Estimador de Kaplan-Meier

c) Estimación en País del coeficiente de riesgo

Adaptado para el estado binomial, los valores de la información estadística, la estimación de la regresión, el nivel de significancia ECOG, el número de eventos, el coeficiente de riesgo y el intervalo de confianza.

En la Tabla 5 se proporciona un resumen de otros criterios de valoración eficacia.

Tabla 5: Estudio EGF 104535- Datos principales de eficacia (SLP, PR, TR, DR)

	TYKERB® más Paclitaxel (N = 222)	Paclitaxel solo (N = 222)
Mediana de la SLP <sup>a</sup> , meses (IC del 95%)	9.7 (9.2, 11.1)	6.5 (5.5, 7.3)
Proporción de riesgo (IC del 95%) Valor P	0.52 (0.42, 0.64) <0.0001	
Tasa de respuesta (%) (IC del 95%)	69 (62.9, 75.4)	50 (42.8, 56.3)

SIN TEXTO

Duración de la respuesta, meses (IC del 95%)	9.3 (7.7, 10.7)	5.8 (5.6, 7.4)
---	--------------------	-------------------

SLP = supervivencia libre de progresión; IC = intervalo de confianza

Estimado de Kaplan-Meier

**Estudio EGF30001**

Otro estudio de fase III aleatorizado, doble ciego, controlado, evaluó a TYKERB<sup>®</sup> y paclitaxel como terapia de primera línea para el cáncer de mama metastásico en pacientes con estatus ErbB2 negativo o incierto y que no habían sido tratados en el escenario metastásico. Los pacientes (N= 579) fueron asignados aleatoriamente 1:1 a Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> intravenoso durante 3 horas en el 1º día, cada 3 semanas) y TYKERB<sup>®</sup> 1500 mg/día o placebo una vez al día. Sesenta y cuatro por ciento (64%) eran Caucásicos, 18% Hispánicos, y 11% asiáticos. 91 pacientes (16%) tenían enfermedad HER2 positiva. El criterio de valoración principal fue el tiempo transcurrido hasta la progresión (TTP); los criterios de valoración secundarios incluyeron la supervivencia libre de progresión (SLP), tasa de respuesta del tumor (TR), tasa de beneficio clínico (TBC), supervivencia global (SG) y seguridad. No se observaron diferencias significativas en el TTP o SLP entre los brazos de tratamiento en la población ITT no seleccionada. La mediana de SLP en el subgrupo HER2 positivo fue de 34.4 semanas (IC del 95%: 32.1, 1.6) en el grupo de la combinación de TYKERB<sup>®</sup> más paclitaxel en comparación con 22.6 semanas (IC del 95%: 20.1, 32.9) en el grupo de paclitaxel más placebo (proporción de riesgo de 0.56; IC del 95%: 0.34, 0.90; p= 0.007). El análisis de la supervivencia global para la población ITT y para el subgrupo HER2 positivo se presenta en la Tabla 6.

Tabla 6: Estudio EGF30001: datos principales de eficacia (SG)

	TYKERB <sup>®</sup> más Paclitaxel	Paclitaxel solo
Supervivencia global (Población ITT)	(N=291)	(N=288)
Fallecieron	73%	79%
Mediana de la supervivencia global (meses) (IC del 95%)	23.8 (19.9, 28.2)	20.2 (17.8, 23.9)
Proporción de riesgo, IC del 95% (valor p)	0.82 (0.7, 1.0) 0.031	
Supervivencia global (Población HER2 +)	(N=52)	(N=39)
Fallecieron	71%	74%
Mediana de la supervivencia global (meses) (IC del 95%)	24.3 (17.7, 31.3)	19.2 (11.7, 29.7)
Proporción de riesgo, IC del 95% (valor p)	0.77 (0.5, 1.3) 0.281	

IC = intervalo de confianza

**EGF108919 (COMPLETE)**

Un estudio aleatorizado Fase III (EGF108919) (N=652) comparó la eficacia y seguridad de TYKERB<sup>®</sup> más taxano seguido de TYKERB<sup>®</sup> solo versus trastuzumab más taxano seguido de trastuzumab solo como tratamiento de primera línea en mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 positivo. Los pacientes fueron aleatorizados ya sea a TYKERB<sup>®</sup> 1250 mg una vez al día más paclitaxel: 80 mg/m<sup>2</sup> una vez a la semana (días

ANEXOS  
CONTRATOS

SEM TEXTO

1, 8 y 15 de un ciclo de 4 semanas) o docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> una vez cada 3 semanas (días 1 de un ciclo de 3 semanas) durante 24 semanas seguido de TYKERB® 1,500 mg una vez al día, o trastuzumab una vez a la semana (dosis de carga 4 mg/kg seguido de infusiones de 2 mg/kg a la semana) más paclitaxel: 50 mg/m<sup>2</sup> una vez a la semana (Días 1, 8 y 15 de un ciclo de 4 semanas) o trastuzumab cada 3 semanas (dosis de ataque de 8 mg/kg seguida de 6 mg/kg una vez cada 3 semanas) más docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> una vez cada 3 semanas (Día 1 de un ciclo de 3 semanas) durante 24 semanas seguido de trastuzumab: 6 mg/kg una vez cada 3 semanas. El estudio se detuvo cuando en un análisis intermedio previamente planeado demostró que el brazo de trastuzumab fue superior al brazo de lapatinib.

Esto fue confirmado en el análisis final (véase Tabla 7).

Tabla 7: Estudio EGF108919: datos principales de eficacia (SLP, SG)

	TYKERB® más taxano	Trastuzumab más taxano
Supervivencia Libre de Progresión (Población ITT)	(N=326)	(N=326)
SLP Mediana <sup>1</sup> , meses (IC 95%)	8.9 (0.30 - 32.69)	11.3 (0.39 - 36.54)
Proporción de Riesgo (IC 95%)		1.367 (1.039; 1.648)
Valor P		0.0010
Supervivencia Global (Población ITT)	(N=326)	(N=326)
Fallecieron	31%	25%
Proporción de Riesgo, IC 95% (Valor P)		1.227 (0.946, 1.722) 0.1093

Abreviaciones: CI: intervalo de confianza

1SLP estimada para el fin, versus ITT

**Tratamiento con la combinación con TYKERB® y trastuzumab Estudio EGF104900**

En un estudio aleatorizado Estudio EGF104900 se evaluaron la eficacia y la seguridad de TYKERB® en combinación con trastuzumab en cáncer de mama metastásico. Las pacientes elegibles fueron mujeres con cáncer de mama metastásico etapa IV con gen ErbB2 amplificado (o sobreexpresando proteína) quienes habían recibido tratamiento previo con antraciclinas y taxanos. Además, por protocolo, los investigadores reportaron a las pacientes que habían presentado progresión en su régimen más reciente incluyendo trastuzumab para su tratamiento en fase metastásica. La mediana del número de regímenes conteniendo trastuzumab fue de tres. Las pacientes se aleatorizaron para recibir tanto TYKERB® 1,000 mg por vía oral una vez al día más trastuzumab 4 mg/kg administrados en dosis de carga por vía venosa (IV), seguido por 2 mg/kg IV semanales (N = 148), o TYKERB® 1,500 mg por vía oral una vez al día (N = 148). Las pacientes que después de un mínimo de 4 semanas de tratamiento con TYKERB® en monoterapia presentaron progresión de la enfermedad, fueron elegibles para cambiar (cross-over en inglés) al tratamiento combinado. De las 148 pacientes quienes habían recibido tratamiento en monoterapia, 77 (52%) fueron elegidas al momento de la progresión de la enfermedad para recibir el tratamiento combinado.

El objetivo primario de este estudio fue el de evaluar y comparar la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con cáncer de mama metastásico tratadas con TYKERB® y trastuzumab comparado con TYKERB® en monoterapia. Otros objetivos secundarios fueron evaluar y comparar los dos brazos de tratamiento en

SIN TEXTO

relación con la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta del tumor, la tasa de beneficio clínico y el tiempo a la respuesta.

La mediana de la edad fue de 51 años, y 13% tenían 65 años o más. Noventa y cuatro por ciento (94%) eran Caucásicas. La mayoría de las pacientes en ambos brazos de tratamiento tenían enfermedad visceral (global 215 [73%] pacientes). Además, la mitad de las pacientes de la población en estudio eran receptor estrogénico negativo y receptor a progesterona negativo (global 150 [51%] pacientes). Se presenta un resumen de los datos de eficacia en la Tabla 8 y de la supervivencia global en la Tabla 9. También se muestran los resultados del análisis del subgrupo basados en el factor de estratificación predefinido (estado del receptor hormonal) en la Tabla 10.

**Tabla 8. Estudio EGF104900: Datos principales de Eficacia (SLP, PR, TR)**

	TYKERB® más trastuzumab (N = 148)	TYKERB® en monoterapia (N = 148)
Mediana de la SLP <sup>1</sup> , semanas (IC del 95%)	12.0 (8.1, 16.0)	8.1 (7.6, 9.3)
Proporción de riesgo, (IC del 95%) Valor P	0.73 (0.57, 0.93) 0.008	
Tasa de respuesta (%) (IC de 95%)	10.3 (5.9, 16.4)	6.9 (3.4, 12.3)

SLP = supervivencia libre de progresión, IC = intervalo de confianza

<sup>1</sup>Estimado de Kaplan-Meier.

**Tabla 9. Datos de Supervivencia Global**

	TYKERB® más trastuzumab (N = 148)	TYKERB® en monoterapia (N = 148)
Fallecieron	105	113
Mediana de la supervivencia global (meses) <sup>1</sup> (IC del 95%)	14.0 (11.9, 17.2)	9.5 (7.6, 12.0)
Proporción de riesgo, IC del 95%	0.74 (0.57, 0.97) 0.026	

IC = intervalo de confianza

<sup>1</sup>Estimado de Kaplan-Meier

**Tabla 10. Estudio EGF104900: datos principales de eficacia (SLP, SG) correspondientes al subgrupo de negatividad de receptores hormonales**

	TYKERB® más trastuzumab (N=75)	TYKERB® solo (N=75)	HR (95% CI)
SLP	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)

ANEXOS  
DIVISION DE CONTRATOS

SIM TEXTO

**Tratamiento de combinación con TYKERB® y un inhibidor de la aromatasa  
Estudio EGF30008- letrozol**

TYKERB® ha sido estudiado en combinación con letrozol para el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico con receptores hormonales positivos (positivas a los receptores de estrógenos [ER] y/o positivas a los receptores a progesterona [PgR], en mujeres postmenopáusicas.

EGF30008 fue un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (MBC, por sus siglas en inglés), con receptores hormonales positivos (HR+), que no habían recibido previamente terapia sistémica alguna para el tratamiento de su enfermedad metastásica, 1285 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir 2.5 mg de letrozol, una vez al día, más 1,500 mg de TYKERB® una vez al día (N=642) o Letrozol con placebo (N=644). La distribución aleatoria fue estratificada por sitios de enfermedad y terapia adyuvante previa con anti-estrógenos. Se determinó retrospectivamente el estado del receptor ErbB2 mediante pruebas en el laboratorio central. De todos los pacientes distribuidos aleatoriamente a tratamiento, 219 tuvieron tumores que sobreexpresaron el receptor ErbB2 (la población ErbB2-positiva), la cual constituyó la población primaria preespecificada para el análisis de eficacia.

En la población de pacientes ErbB2-positivos, la supervivencia libre de progresión (SLP) determinada por el investigador fue significativamente mayor con la combinación de letrozol más TYKERB® que con la combinación de letrozol más placebo (Ver Tabla 11).

**Tabla 11. Estudio EGF30008: Datos principales de eficacia (SLP)**

	Población HER2-Positiva	
	N = 111	PLACEBO N = 108
	TYKERB® 1500 mg/día + Letrozol 2.5 mg/día	Letrozol solo 2.5 mg / día
SLP Mediana, semanas (IC del 95%)	35.4 (24.1, 39.4)	13.0 (12.0, 23.7)
Proporción de riesgo	0.71 (0.53, 0.96)	
Valor p	0.019	

IC= intervalo de confianza

En un análisis de regresión de Cox previamente planeado, se confirmó el beneficio de la combinación de TYKERB® más letrozol en la SLP, en la población HER2-positiva (HR=0.65 (IC del 95% 0.47-0.89) p=0.008). Además del beneficio observado en la SLP en la población HER2-positiva, la terapia de combinación de TYKERB® y letrozol ofreció una mejoría en la tasa de respuesta, en comparación con la monoterapia con letrozol (27.9% y 14.8%, respectivamente) y en la tasa de beneficio clínico (47.7% y 28.7%, respectivamente).

En el momento del análisis final de SLP (con una mediana de seguimiento de 2.64 años), los datos de supervivencia global no estaban maduros y no hubo diferencia significativa entre los grupos de tratamiento en la población HER2 positivo; esto no había cambiado con un seguimiento adicional (> 7.5 años la mediana del tiempo de seguimiento; Tabla 12).

**ANEXOS  
DIVISIÓN DE CONTRATOS**

SIN TEXTO

Tabla 12. Estudio EGF30008: Datos principales de eficacia (SG en la población HER2-positiva)

	TYKERB® 1500 mg/día + Letrozól 2.5 mg/día	Letrozól 2.5 mg/día + placebo
Supervivencia Global	N = 111	N = 108
Análisis pre-planificado de SG (llevado a cabo en el momento del análisis final de la SLP, 03 de junio de 2008)		
Mediana de seguimiento (años)	2.64	2.64
Muertes	50 (45%)	54 (50%)
Hazard Ratio, IC 95%, valor <sup>2</sup> -p	0.77 (0.52, 1.14) 0.185	
Análisis final de SG (análisis post-hoc, 07 Agosto 2013)		
Mediana de seguimiento (años)	7.73	7.55
Muertes	88 (77%)	78 (72%)
Hazard Ratio IC 95% Valor-p	0.97 (0.07, 1.33) 0.842	

Mediana de valores del análisis Kaplan-Meier; HR y valores-p de los modelos de regresión de Cox ajustados para factores de pronóstico importantes.

- a. Estimado del tratamiento del hazard ratio, donde <1 indica un menor riesgo con letrozól 2.5 mg + TYKERB® 1500 mg comparado con letrozól 2.5 mg + placebo.
- b. Valor-P del modelo de regresión de Cox, estratificación para el sitio de la enfermedad y la terapia adyuvante previa a la selección.



**Estudio LAP016A2307 - EGF114299 (ALTERNATIVE) - Cualquier inhibidor de aromatasa**

En un estudio de Fase III se confirmó la eficacia y la seguridad de TYKERB® en combinación con un inhibidor de aromatasa. Los pacientes incluidos fueron mujeres posmenopáusicas que padecían cáncer de mama metastásico (HR+/HER2 positivo) que habían presentado progresión después del régimen quimioterapéutico con trastuzumab y de los tratamientos endocrinos.

El estudio fue diseñado principalmente para evaluar el posible beneficio del doble bloqueo de HER2 (TYKERB® + trastuzumab) sobre la supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con el bloqueo simple de HER2 (TYKERB® o trastuzumab). En los tres grupos del estudio se utilizó un inhibidor de la aromatasa.

Se aleatorizó un total de 355 pacientes (proporción 1:1:1) para recibir 1000 mg de TYKERB® + trastuzumab (dosis de carga: 8 mg/kg; dosis de mantenimiento: 6 mg/kg por vía i.v. cada tres semanas) + un inhibidor de la aromatasa (N= 120) o trastuzumab (dosis de carga: 8 mg / kg; dosis de mantenimiento: 6 mg / kg por vía i.v. cada tres semanas) + inhibidor de la aromatasa (N = 117), o TYKERB® 1500 mg + inhibidor de la aromatasa (N = 118).

La variable principal fue la SLP basada en la evaluación radiológica local que compara TYKERB® + trastuzumab + inhibidor de la aromatasa y trastuzumab + inhibidor de la aromatasa.

El objetivo principal del estudio fue alcanzado al demostrarse una reducción del riesgo de SLP estadísticamente significativo y clínicamente relevante (38%) y una prolongación de 5.4 meses en la mediana de la SLP favorable al tratamiento con TYKERB® + trastuzumab + inhibidor de la aromatasa. La mediana de la SLP (IC 95%) fue de 11.0 meses (8.3; 13.8) en el grupo de TYKERB® + trastuzumab + inhibidor de la aromatasa y 5.6 meses (5.4; 8.3) en el grupo de trastuzumab + inhibidor de la aromatasa (ver Tabla 13).

ANEXOS  
DIVISIÓN DE ONCOLOGÍA

SIM TEXTO

**Tabla 13. Resumen de la supervivencia libre de progresión [SLP] (población por intención de tratar) en el estudio EGF114299**

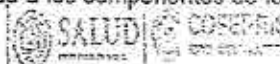
	TYKERB® (1000 mg) + trastuzumab + inhibidor de la aromatasa N = 120	TYKERB® (1500 mg) + inhibidor de la aromatasa N = 118	Trastuzumab + inhibidor de la aromatasa N = 117
Eventos, n (%)	62 (52%)	75 (64%)	75 (64%)
Mediana de SLP, meses (IC 95%)	11.0 (8.3; 13.8)	8.3 (5.8; 11.1)	5.6 (3.4; 8.3)
CR1 (1)	0.62	0.85	
IC del 95%	(0.45; 0.88)	(0.62; 1.17)	
Valor de p	0.0063	0.3159	

(1) Cociente de riesgos instantáneos para el tratamiento experimental en comparación con trastuzumab + inhibidor de la aromatasa

El perfil toxicológico observado en este ensayo concuerda con el ya conocido de estos fármacos.

## VI.- CONTRAINDICACIONES

TYKERB® (Lapatinib) está contraindicado en los casos de hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.  
(VER REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS)



## VII.- PRECAUCIONES GENERALES

### Toxicidad cardíaca

TYKERB® ha sido asociado con reportes de disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Se deberá proceder con precaución cuando se requiera administrar TYKERB® a pacientes con condiciones que puedan alterar la función del ventrículo izquierdo. Antes de iniciar el tratamiento con TYKERB®, se deberá evaluar la FEVI en todas las pacientes para garantizar que tengan una FEVI basal que se encuentre dentro de los límites establecidos normales. Durante todo el tratamiento con TYKERB®, se deberá seguir evaluando la FEVI para garantizar que no disminuya a un nivel inaceptable (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN — demora y reducción en la dosis — eventos cardíacos y Estudios Clínicos).

En los estudios del programa de desarrollo clínico de TYKERB®, se reportaron eventos cardíacos, incluyendo la disminución de la FEVI, en aproximadamente 1% de los pacientes. La disminución de la FEVI con sintomatología se observó en aproximadamente 0.3% de los pacientes quienes habían recibido TYKERB®. Sin embargo, en casos con metástasis en el estudio piloto, cuando se administró TYKERB® en combinación con trastuzumab, la incidencia de eventos cardíacos, incluyendo disminución de la FEVI, fue más alta (7%) comparado con el brazo con TYKERB® solo (2%). Los eventos cardíacos observados en este estudio fueron comparables, en cuanto a la naturaleza y tipo, a aquellos previamente observados con TYKERB®.

Un aumento del intervalo QTc, dependiente de la concentración, se ha observado en un estudio cruzado controlado con placebo en sujetos con tumores sólidos avanzados (ver sección Farmacología Clínica). Se debe tener precaución si se administra TYKERB® a pacientes que tienen o pueden desarrollar prolongación del QTc. Estas condiciones incluyen pacientes con hipopotasemia o hipomagnesemia, síndrome congénito de QT largo, pacientes tomando medicamentos antiarrítmicos u otros productos medicinales que llevan a prolongación del QT. Se debe corregir la hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia antes de la administración de TYKERB®.

ANEXOS  
DIVISIÓN DE CONTRATACIÓN

SIN TEXTO

**Enfermedad Intersticial Pulmonar y Neumonitis**

La terapia con TYKERB® ha sido asociada con reportes de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Se deberá vigilar y monitorizar a los pacientes en busca de síntomas pulmonares que sean indicativos de enfermedad pulmonar intersticial/ neumonitis (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

**Hepatotoxicidad**

Se ha observado hepatotoxicidad (ALT o AST >3 veces el límite superior del normal y bilirrubina total >1.5 veces el límite superior del normal) en estudios clínicos (<1% de los pacientes) y en la experiencia posterior a la comercialización. La hepatotoxicidad podría ser severa y se han notificado muertes, aunque su relación con TYKERB® es incierta. La hepatotoxicidad podría presentarse en cuestión de días, o varios meses después del inicio del tratamiento. Se deben vigilar las pruebas de función hepática (aminotransferasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) antes de iniciar el tratamiento, cada 4 a 6 semanas durante el tratamiento, y cuando sea clínicamente indicado. Si se presentan cambios severos en la función hepática, se deberá suspender la terapia con TYKERB® y no volver a tratar a estos pacientes con este fármaco (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Los pacientes portadores de alelos HLA DQA1\*02:01 y DRB1\*07:01 tienen un riesgo aumentado de hepatotoxicidad asociada a TYKERB®. En un estudio clínico grande, aleatorizado de TYKERB® en monoterapia EGF114471 (n=1,194), el riesgo general de daño hepático severo (ALT >5 veces más alto que el límite superior normal, grado 3 del CTCEA del NCI) fue de 2% (1:50), el riesgo en portadores de los alelos DQA1\*02:01 y DRB1\*07:01 fue de 8% (1:12), y el riesgo en no portadores fue de 0.5% (1:200). El estado de portador de los alelos de riesgo HLA es común (15 a 25%) en poblaciones caucásicas, asiáticas, africanas e hispánicas, pero más baja (1%) en población japonesa.

Si se va a administrar TYKERB® a pacientes con insuficiencia hepática severa preexistente, se recomienda reducir la dosis. En pacientes que desarrollen hepatotoxicidad severa mientras se encuentran bajo terapia, se deberá suspender la terapia con TYKERB® y no volver a tratar a estos pacientes con este fármaco (véanse DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y FARMACOCINÉTICA – Poblaciones de Pacientes Especiales).

**Diarrea**

Se han reportado casos de diarrea, incluyendo diarrea severa, con el tratamiento con TYKERB® (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). La diarrea puede ser grave, y se han reportado muertes. La diarrea generalmente ocurre temprano durante el tratamiento con TYKERB®, con aproximadamente el 50% de los pacientes comenzando dentro de los primeros 6 días de tratamiento. Suele durar 4-5 días. La diarrea inducida por TYKERB® usualmente es de bajo grado, con diarrea severa grados 3 y 4 del CTCEA del NCI ocurriendo en <10% y <1% de pacientes, respectivamente. La identificación e intervención tempranas son críticas para el manejo óptimo de la diarrea. Se debe indicar a los pacientes que reporten cualquier cambio en sus patrones intestinales inmediatamente. Se recomienda el tratamiento oportuno de la diarrea con agentes antidiarreicos como la loperamida después de la primera evacuación de heces no formadas. Los casos graves de diarrea pueden requerir administración de electrolitos y líquidos orales o intravenosos, uso de antibióticos tales como fluoroquinolonas (especialmente si la diarrea persiste más allá de 24 horas, hay fiebre, o neutropenia grados 3 o 4), así como la interrupción o la discontinuación de la terapia con TYKERB® [véase DOSIS Y ADMINISTRACIÓN - retraso de la dosis y reducción de la dosis (todas las indicaciones)].

**Reacciones cutáneas graves**

Las reacciones cutáneas graves han sido reportadas con TYKERB®. Si se sospecha de eritema multiforme o reacciones que amenazan la vida, tales como, síndrome de Stevens-Johnson o necrosis epidérmica tóxica (por ejemplo, erupciones progresivas en la piel a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa) suspender el tratamiento con TYKERB® (ver Dosis y administración).

**Tratamiento concomitante con inhibidores o inductores de la isoenzima CYP3A4**

El tratamiento concomitante con inhibidores o inductores de la isoenzima CYP3A4 debe hacerse con precaución debido al riesgo de aumento o disminución, respectivamente, en la exposición a lapatinib (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

SIN TEXTO

**Efectos sobre la Capacidad de Conducir y Operar Maquinaria**

No se han realizado estudios para investigar el efecto que ejerce TYKERB® en la capacidad de conducir vehículos u operar maquinaria. Con base en el perfil farmacológico de TYKERB®, no es posible predecir efecto perjudicial alguno en dichas actividades. Al momento de considerar la capacidad de la paciente para desempeñar tareas que requieren discernimiento y habilidades psicomotoras o cognoscitivas, se deberá tener presente su estado clínico y el perfil de eventos adversos de TYKERB®.

**VIII.- RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA****Embarazo****Resumen de los riesgos**

Los datos sobre mujeres embarazadas expuestas a TYKERB® son insuficientes y no permiten evaluar los riesgos. Se deberá avisar a las mujeres embarazadas sobre los riesgos que podría correr el feto. TYKERB® deberá administrarse durante el embarazo sólo si los beneficios esperados justifican el riesgo potencial para el feto.

TYKERB® no fue teratogénico en estudios en ratas y conejas preñadas, TYKERB® pero ocasionó anomalías menores al administrarse a dosis tóxicas para las madres (vease 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 TYKERB® 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 equivalente a unas 6.5 veces la exposición clínica (en términos del ABC) alcanzada con la administración de 1250 mg de TYKERB® junto con capecitabina.

En las conejas, la administración de 60 y 120 mg/kg/d de TYKERB® que equivalen a aprox. 0.07 y 0.2 veces la exposición clínica (en términos del ABC) que se alcanza con la administración de 1250 mg de TYKERB® 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 ABC) 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 ABC).

**Lactancia****Resumen de los riesgos**

No hay datos sobre la presencia de TYKERB® en la leche materna humana, ni sobre sus efectos sobre el lactante o la producción de leche. Como muchos fármacos se excretan en la leche materna humana, y debido al riesgo potencial de eventos adversos ocasionados por TYKERB® en lactantes cuyas madres reciben este medicamento, se recomienda suspender la lactancia en aquellas mujeres que se encuentren recibiendo algún tratamiento con TYKERB® y durante al menos 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 TYKERB® puede causar daño fetal. A las mujeres con capacidad para procrear se les deberá aconsejar el uso de métodos anticonceptivos eficaces

SIN TEXTO

(métodos que den como resultado tasas de embarazo inferiores al 1%) mientras se esté administrando TYKERB® y durante al menos los 5 días posteriores a la última administración.

**Infertilidad**

Se desconocen los efectos de TYKERB® 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 ABC) con la administración de 1250 mg de TYKERB® junto con capecitabina.

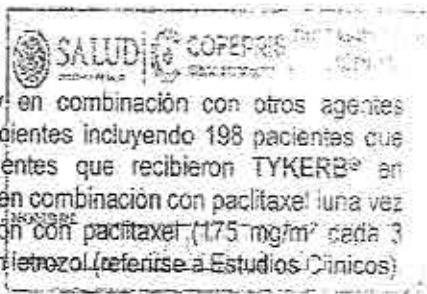
Sin embargo, cuando se trató a ratas hembra con TYKERB® oral durante el período de apareamiento y los primeros 6 días de gestación, se observó una disminución significativa de los fetos vivos en las madres tratadas con 120 mg/kg/d y en los pesos fetales de las tratadas con 60 mg/kg/d (aprox. 6.4 y 3.3 veces la exposición clínica prevista [en términos del ABC], respectivamente, con la administración de 1250 mg de TYKERB® junto con capecitabina).

**IX.- REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

**Resumen del perfil toxicológico**

**Datos de Estudios Clínicos**

La seguridad de TYKERB® ha sido evaluada como monoterapia y en combinación con otros agentes quimioterapéuticos para varios tipos de cáncer en más de 20,000 pacientes incluyendo 198 pacientes que recibieron TYKERB® en combinación con capecitabina, 149 pacientes que recibieron TYKERB® en combinación con trastuzumab, 222 pacientes que recibieron TYKERB® en combinación con paclitaxel una vez a la semana, 293 pacientes que recibieron TYKERB® en combinación con paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas), y 654 pacientes que recibieron TYKERB® en combinación con letrozol (referirse a Estudios Clínicos)



**Resumen tabulado de las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos**

Las reacciones adversas medicamentosas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 14- Tabla 18) 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 común (mayor o igual a 1/10), común (mayor o igual a 1/100 y menor que 1/10), no común (mayor o igual a 1/1000 y menor que 1/100), rara (mayor o igual a 1/10,000 y menor que 1/1000) y muy rara (menor que 1/10,000).

**Reacciones adversas con la monoterapia con TYKERB®**

Se ha notificado que las reacciones adversas que se presentan a continuación se encuentran asociadas con TYKERB®.

**Tabla 14. Reacciones adversas notificadas en asociación con TYKERB®**

Categoría de Frecuencia	Reacción adversa
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>	
Muy común	Anorexia.
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Común	Disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo <sup>2</sup>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
No común	Enfermedad pulmonar intersticial/ neumonitis

**ANEXOS**  
**DIVISIÓN DE CONTRATOS**

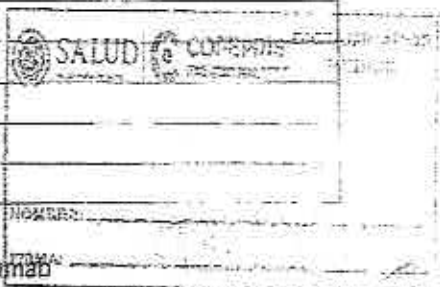
SIN TEXTO

Muy común	Ressequedad cutánea
-----------	---------------------

Además, se notificó que las reacciones adversas que se presentan a continuación se encuentran asociadas con TYKERB®, administrado en combinación con capecitabina, pero se observaron a una frecuencia de incidencia similar a la del grupo que recibió monoterapia con capecitabina.

**Tabla 16. Otras reacciones adversas registradas en el estudio EGF100151 con una frecuencia similar a la observada con la capecitabina sola.**

Categoría de Frecuencia	Reacción Adversa
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy común	Estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy común	Eritrodisestesia palmo-plantar
<b>Trastornos generales y en el sitio de administración</b>	
Muy común	Mucositis
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Muy comunes	Dolor en las extremidades, dolor de espalda
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Común	Cefalea
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Muy común	Insomnio



**Reacciones Adversas con TYKERB® en Combinación con Trastuzumab**

No se reportaron reacciones adversas adicionales asociadas con TYKERB® en combinación con trastuzumab. Hubo un aumento en la incidencia de toxicidad cardíaca, pero esos aumentos fueron comparables en naturaleza y gravedad a aquellos reportados en el programa clínico de TYKERB® (véase PRECAUCIONES GENERALES - Toxicidad Cardíaca). Estos datos están basados en la exposición a esta combinación en 149 pacientes del estudio EGF 104900 de fase III.

**Reacciones adversas con TYKERB® en Combinación con Paclitaxel**

Además de las reacciones adversas observadas con la monoterapia con TYKERB®, se han reportado las siguientes reacciones adversas adicionales como asociadas con la terapia con TYKERB® en combinación con paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup> semanalmente) con una diferencia en cuanto a frecuencia de más de 5% en comparación con paclitaxel solo. La información se basa en la exposición de 222 pacientes a esta combinación del estudio EGF 104535.

**Tabla 17. Otras reacciones adversas registradas en el estudio EGF104535 con una diferencia de frecuencia >5% en comparación con paclitaxel**

Categoría de Frecuencia	Reacción Adversa
<b>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</b>	
Muy común	Neutropenia, leucopenia, anemia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy común	Neuropatía periférica

ANEXOS  
DIVISIÓN DE CONTRATOS

SIN TEXTO

<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	
Muy común	Mialgia*
*Reacciones adversas adicionales reportadas en 293 pacientes bajo TYKERB® en combinación con paclitaxel (175 mg/m <sup>2</sup> cada tres semanas) en el estudio EGF30001 con una diferencia en cuanto a frecuencia de más de 5% en comparación con paclitaxel solo.	

**Reacciones adversas con TYKERB® en Combinación con Letrozol**

Además de las reacciones adversas observadas con la monoterapia con TYKERB®, se han reportado las siguientes reacciones adversas adicionales están asociadas con la administración de TYKERB® en combinación con Letrozol en el estudio EGF30008, con una diferencia de más de 5% en la incidencia, en comparación con la monoterapia con Letrozol. Estos datos se basan en la exposición a esta combinación en 654 pacientes.

**Tabla 18. Reacciones adversas registradas en el estudio EGF30008 con una diferencia de frecuencia >5% en comparación con el letrozol solo.**

Categoría de Frecuencia	Reacción Adversa
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>	
Muy común	Epistaxis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy comunes	Alopecia, resequedad cutánea

**Datos post-comercialización**

Las siguientes reacciones adversas del medicamento se han derivado de la experiencia post-comercialización con TYKERB®, a través de informes de casos espontáneos y casos de literatura. Debido a que estas reacciones se reportaron voluntariamente de una población de tamaño incierto, no es posible estimar la frecuencia, por lo tanto, se clasifica como desconocida. Las reacciones adversas se enlistan de acuerdo la clasificación de órganos o sistema (SOCs) del MedDRA. Dentro de cada clase de sistema de órganos (SOC) las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 19. Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica (de frecuencia desconocida)**

<b>Reacción Adversa</b>
<b>Trastornos Cardíacos</b>
Aritmias Ventriculares/ Torsade de Pointes (TdP)
Electrocardiograma prolongado QT
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>
Reacciones cutáneas adversas graves, incluyendo síndrome Stevens Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
Fisuras cutáneas <sup>1</sup>
<sup>1</sup> La frecuencia de fisuras cutáneas en el conjunto de datos de estudios clínicos combinados fue del 4.9% (común).

ANEXOS  
EXTENSIÓN DE CONTRATOS

SIN TEXTO

**X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO**

TYKERB® se metaboliza principalmente a través de la isoenzima CYP3A (ver FARMACOCINÉTICA). Por tanto, los inhibidores o inductores de estas enzimas pueden alterar el perfil farmacocinético de TYKERB®.

**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 TYKERB®, aumentó aproximadamente 3.6 veces y la vida media, 1.7 veces.

La coadministración de TYKERB® con inhibidores conocidos de CYP3A4 (p.ej., eritromicina, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, jugo de toronja, ritonavir saquinavir, cisaprida, verapamilo, pimozida, nefazodona, ciclosporina, debe hacerse con precaución, debiéndose monitorear cuidadosamente la respuesta clínica y los eventos adversos (ver PRECAUCIONES GENERALES).

Si concomitantemente los pacientes deben recibir un potente inhibidor de la CYP3A4, basados en estudios farmacocinéticos, debe tomarse en cuenta que se estima que una reducción en la dosis de TYKERB®, a 500 mg/día podrá lograr valores esperados para el Área Bajo la Curva (ABC) de TYKERB®, en condiciones en que los pacientes no hubieran recibido el potente inhibidor de la CYP3A4. Sin embargo, no hay datos clínicos con este ajuste de dosis en pacientes recibiendo inhibidores potentes de la CYP3A4. Si tal inhibidor potente se suspende, debe tomarse un periodo de lavado (wash out) de aproximadamente 1 semana antes de aumentar la dosis de lapatinib para alcanzar la dosis recomendada.

**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 a TYKERB® disminuyó aproximadamente un 72%.

La coadministración de TYKERB® con inductores conocidos de CYP3A4 (p.ej., rifampina, rifabutina, carbamazepina, fenitoína o [hierba de san Juan, *Hypericum perforatum*]) deberá realizarse con precaución vigilando cuidadosamente la respuesta clínica y los eventos adversos (ver PRECAUCIONES GENERALES).

Si concomitantemente los pacientes deben recibir un potente inductor de la CYP3A4, basados en estudios farmacocinéticos, debe tomarse en cuenta que la dosis de TYKERB® debe aumentarse gradualmente, entre 1,250 mg/día y hasta 4,500 mg/día, o de 1,500 a 5,500 mg/día, según la tolerabilidad. Se estima que esta dosis podrá lograr los valores esperados para el Área Bajo la Curva (ABC) de TYKERB® al rango esperado en condiciones en que los pacientes no hubieran recibido el inductor. Sin embargo, no hay datos clínicos con este ajuste de dosis en pacientes recibiendo potentes inductores de la CYP3A4. Si tal inductor potente se suspenda, la dosis de TYKERB® debe reducirse aproximadamente 2 semanas para alcanzar la recomendada.

**Fármacos modificadores del pH gástrico**

El tratamiento previo con un inhibidor de la bomba de protones (por ejemplo, esomeprazol) disminuyó la exposición al lapatinib en un promedio de 27% (intervalo: 6% a 49%). Este efecto disminuye al incrementarse la edad de aproximadamente 40 a 60 años. Por lo tanto, deberá tenerse precaución cuando se use TYKERB® en pacientes tratados previamente con un inhibidor de la bomba de protones.

**Efectos de TYKERB® sobre otros fármacos**

In vitro, Lapatinib inhibe a la CYP3A4 a concentraciones clínicamente relevantes. La coadministración de TYKERB® con midazolam administrado oralmente resultó en un incremento de aproximadamente 45% en el ABC de midazolam. No existió un incremento clínicamente significativo en el ABC de midazolam cuando este se administró en forma intravenosa. Deberá ejercerse precaución cuando se dosifique TYKERB® en forma concurrente con medicamentos administrados oralmente con ventanas terapéuticas estrechas que sean sustratos de la CYP3A4 (referirse a FARMACOCINÉTICA).

**SIN TEXTO**

TYKERB® inhibe a la isoenzima CYP2C8 *in vitro* a concentraciones clínicamente relevantes. Se debe tener precaución al administrar TYKERB® de manera concurrente con medicamentos con un estrecho intervalo terapéutico que sean sustratos de la CYP2C8 como la repaglinida (véase FARMACOCINÉTICA).

#### Tratamiento de combinación y tratamiento de combinación en dosis no fijas

La coadministración de TYKERB® con paclitaxel intravenoso aumentó el nivel de exposición al paclitaxel en 23%, debido a la inhibición de la CYP2C8 y/o la P-glicoproteína (Pgp) asociada a TYKERB®. En estudios clínicos, se ha observado un incremento en la incidencia y severidad de casos de diarrea y neutropenia con esta combinación. Se recomienda tener precaución si se coadministra TYKERB® con paclitaxel.

La coadministración de TYKERB® con docetaxel administrado *via* intravenosa no afectó significativamente el ABC o la  $C_{max}$  de alguna de las sustancias activas. Sin embargo, hubo un incremento en la incidencia de neutropenia inducida por docetaxel.

La coadministración de TYKERB® con irinotecán (cuando es administrado como parte del régimen de FOLFIRI) produjo un incremento de aproximadamente 40% en el ABC del SN-38, el metabolito activo del irinotecán. Se desconoce el mecanismo preciso de esta interacción. Se recomienda tener precaución si se coadministra TYKERB® con irinotecán.

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

#### Efectos de TYKERB® sobre las proteínas transportadoras

TYKERB® es un sustrato de las proteínas transportadoras Pgp y de la Proteína de Resistencia en el Cáncer de Mama (BCRP). Los inhibidores e inductores de estas proteínas pueden alterar la exposición y/o la distribución de TYKERB® (véase FARMACOCINÉTICA).

TYKERB® inhibe la proteína transportadora Pgp *in vitro* a concentraciones clínicamente relevantes. La coadministración de TYKERB® con digoxina administrada por *vía* oral produjo un incremento de aproximadamente 98% en el ABC de la digoxina. Se debe tener precaución al administrar TYKERB® de manera concurrente con medicamentos con un estrecho intervalo terapéutico que sean sustratos de la Pgp (por ejemplo, la quinidina).

*In vitro* lapatinib inhibe a las proteínas transportadoras, BCRP y OATP1B1. La relevancia clínica de este efecto no se ha evaluado. No puede excluirse que lapatinib afectara la farmacocinética de los sustratos de BCRP (p.ej. topotecan y la quinidina) y OATP1B1 (P.ej. rosuvastatin) (ver FARMACOCINÉTICA).

#### Interacciones farmacológicas con alimentos / líquidos

La ingestión de alimentos afecta la biodisponibilidad de TYKERB® (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y FARMACOCINÉTICA).

El jugo de pomelo (toronja) podría inhibir la CYP3A4 y la gpP de la pared intestinal y aumentar con ello la biodisponibilidad de TYKERB® por lo que debe evitarse su consumo durante el tratamiento con TYKERB® (ver INTERACCIONES CON INHIBIDORES DE LA CYP3A4 Y BIOTRANSFORMACIÓN Y METABOLISMO).

## XI.- ALTERACIONES DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

Aparecen citadas en la sección de REACCIONES ADVERSAS Y SECUNDARIAS.

## XII.- PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

### Seguridad farmacológica

No se identificaron efectos neurológicos, respiratorios o cardiovasculares en una serie de estudios de seguridad farmacológica *in vitro* ni en los estudios con animales *in vivo* llevados a cabo con TYKERB®.

**SIN TEXTO**

**Toxicidad tras dosis repetida**

Se evaluó TYKERB® 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, la atrofia de la piel, las estructuras anexiales, la degeneración, la inflamación del tubo digestivo, los órganos accesorios del aparato digestivo (incluido el hígado), la glándula mamaria y la próstata. Estos efectos se observaron con dosis de  $\geq 60$  mg/kg/d en las ratas y de  $\geq 40$  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 el ABC calculado fue 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 el ABC calculado fue 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 TYKERB® 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/m<sup>2</sup> de capecitabina, estas dosis dieron lugar a exposiciones (ABC) 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  $\geq 60$  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/m<sup>2</sup> de capecitabina. No está clara la relevancia de estos hallazgos renales para el ser humano. TYKERB® no fue clastogénico ni mutagénico en un conjunto de ensayos que incluyeron el ensayo de aberración cromosómica en hamsteres chinos, el ensayo de Ames, el ensayo de aberración cromosómica en linfocitos humanos y un ensayo de aberración cromosómica in vivo en la médula ósea de ratas.

**Toxicidad para la función reproductora**

Los datos relativos al efecto TYKERB® sobre la función reproductora se pueden consultar en la sección de RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA.

**XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**
**Dosis y Administración**

Sólo un médico con experiencia en la administración de agentes anticancerígenos deberá iniciar el tratamiento con TYKERB®.

Antes de iniciar el tratamiento, se deberá evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) para garantizar que la FEVI basal se encuentre dentro de los límites establecidos normales (ver PRECAUCIONES GENERALES). Durante todo el tratamiento con TYKERB®, se deberá seguir vigilando la FEVI para garantizar que no disminuya por debajo del límite establecido inferior normal (LLN) (Ver demora y reducción en la dosificación — eventos cardíacos).

TYKERB® debe tomarse cuando menos 1 hora antes o 1 hora después de los alimentos (véanse INTERACCIONES Y FARMACOCINÉTICA — Absorción). La dosis recomendada diaria de TYKERB® no debe dividirse.

No se deben reemplazar las dosis omitidas, sino reiniciar la dosificación con la siguiente dosis diaria programada (Ver Dosificación).

Consulte la información completa para prescribir del medicamento coadministrado, para conocer los detalles pertinentes sobre su posología, contraindicaciones e información de seguridad.

**SIN TEXTO**

**Cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2**
**TYKERB® en combinación con capecitabina**

La dosis recomendada de TYKERB® consiste en 1,250 mg (es decir, 5 tabletas) administrados una vez al día de manera continua cuando se toma en combinación con capecitabina.

La dosis recomendada de capecitabina consiste en 2000 mg/m<sup>2</sup>/día, tomados en 2 dosis administradas cada 12 horas, los días 1-14 de un ciclo de 21 días (ver Estudios Clínicos). La capecitabina debe administrarse acompañada de alimentos, o bien, dentro de los 30 minutos posteriores a la ingestión de los mismos.

**TYKERB® en combinación con trastuzumab**

La dosis recomendada de TYKERB® es 1000 mg (es decir 4 tabletas) administrados una vez al día de manera continua cuando se toma en combinación con trastuzumab.

La dosis recomendada de trastuzumab es 4 mg/kg administrados como dosis de carga intravenosa (IV), seguida de 2 mg/kg IV a la semana (véase Estudios Clínicos).

**TYKERB® en combinación con paclitaxel**

La dosis recomendada de TYKERB® es 1,500 mg (es decir 6 tabletas) una vez al día en forma continua en combinación con Paclitaxel. Cuando se coadministra con TYKERB®, la dosis recomendada de Paclitaxel es 30 mg/m<sup>2</sup> los días 1°, 8° y 15° en un esquema de 28 días. Alternativamente, el Paclitaxel puede ser administrado en una dosis de 175 mg/m<sup>2</sup>, cada 21 días (Ver Estudios Clínicos).

**TYKERB® en combinación con algún inhibidor de la aromatasa**

La dosis recomendada de TYKERB® consiste en 1,500 mg (es decir 6 tabletas) una vez al día de manera continua, en combinación con algún inhibidor de la aromatasa.

Cuando TYKERB® se coadministra con el (inhibidor de la aromatasa), letrozol, la dosis recomendada de letrozol consiste en 2.5 mg una vez al día. Si TYKERB® se coadministra con otros inhibidores de la aromatasa, favor de consultar la información completa para prescribir de estos medicamentos, para conocer los detalles de la dosificación.

**Demora y reducción en la dosis (todas las indicaciones)**
**Eventos cardiacos (Ver PRECAUCIONES GENERALES)**

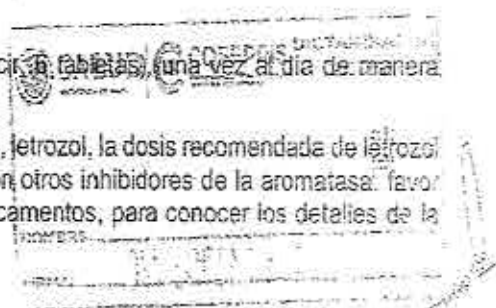
Se deberá suspender el tratamiento con TYKERB® en aquellas pacientes que experimenten síntomas asociados con una disminución en la FEVI, de grado 3 o mayor según los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos del National Cancer Institute (NCI) de los Estados Unidos (CTCEA del NCI), o si su FEVI disminuye por debajo del límite inferior establecido normal. Se podrá reiniciar el tratamiento con TYKERB® a dosis más bajas (reducidas de 1,000 mg/día a 750 mg/día, de 1,250 mg/día a 1000 mg/día, o de 1,500 mg/día a 1,250 mg/día) después de un mínimo de 2 semanas y si la FEVI se normaliza y el paciente está asintomático. Según la información disponible actualmente, la mayoría de las disminuciones en la FEVI se producen durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Sin embargo, existe poca información sobre la exposición a largo plazo.

**Enfermedad pulmonar intersticial/ neumonitis (Ver PRECAUCIONES GENERALES Y REACCIONES ADVERSAS)**

Se deberá discontinuar el tratamiento con TYKERB® en pacientes que experimenten síntomas pulmonares indicativos de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis que sean grado 3 o superior de acuerdo al CTCEA del NCI.

**Diarrea (véase PRECAUCIONES GENERALES y REACCIONES ADVERSAS)**

La administración de TYKERB® debe interrumpirse en pacientes con diarrea grado 3 del CTCEA del NCI o grado 1 o 2 con complicaciones (calambres abdominales moderados a severos, náusea o vómito mayor o igual



ANEXOS  
DIVISION DE CONTRATOS

**SIN TEXTO**



al grado 2 del CTCEA del NCI, situación de rendimiento disminuido, fiebre, sepsis, neutropenia, franco sangrado o deshidratación). Puede reiniciarse TYKERB® a una dosis más baja (reducirse de 1,000 mg/día a 750 mg/día, de 1,250 mg/día a 1,000 mg/día o de 1,500 mg/día a 1,250 mg/día) cuando la diarrea mejore a grado 1 o menos. La administración de TYKERB® debe discontinuarse permanentemente en pacientes con diarrea que se encuentren en el grado 4 del CTCEA del NCI.

### Reacciones cutáneas severas

TYKERB® deberá ser discontinuado en pacientes que experimenten erupción cutánea severa progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa.

### Otras toxicidades

Cuando una paciente desarrolla una toxicidad de grado 2 o superior, según el CTCEA del NCI, se podría contemplar la interrupción o discontinuación del tratamiento con TYKERB®. La dosis puede restablecerse a la dosificación estándar de 1,000 mg/día, 1,250 mg/día, o 1,500 mg/día, cuando la toxicidad mejore a grado 1 o menos. Si se produce una recurrencia de toxicidad, entonces la terapia con TYKERB® deberá reiniciarse a una dosis menor (1,000 mg/día a 750 mg/día, de 1,250 mg/día a 1,000 mg/día o de 1,500 mg/día a 1,250 mg/día).

### Poblaciones Especiales

#### Insuficiencia Renal

No se cuenta con experiencia en la administración de TYKERB® a pacientes con insuficiencia renal severa. Sin embargo, es improbable que las pacientes que padezcan insuficiencia renal requieran una modificación en la dosis de TYKERB®, debido a que menos del 2% de la dosis administrada (lapatinib y sus metabolitos) se elimina por la vía renal (ver FARMACOCINÉTICA — Poblaciones de Pacientes Especiales).

#### Insuficiencia Hepática

Lapatinib es metabolizado a nivel hepático. La insuficiencia hepática de grado moderado y severo ha sido asociada con aumentos del 56% y 85% en la exposición sistémica. Se deberá tener precaución al administrar la terapia con TYKERB® a pacientes que padezcan insuficiencia hepática, debido a que este grupo de pacientes experimenta un mayor grado de exposición al fármaco (véanse PRECAUCIONES GENERALES y FARMACOCINÉTICA — Poblaciones de Pacientes Especiales).

Se debe reducir la dosis de TYKERB® en pacientes con insuficiencia hepática severa (Clase C de Child-Pugh). Se sugiere una reducción posológica de 1,250 mg a 750 mg/día, o de 1,500 mg/día a 1,000 mg/día, en pacientes con insuficiencia hepática severa para ajustar el área bajo la curva (ABC) al rango normal. Sin embargo, no existen datos clínicos con este ajuste posológico en pacientes con insuficiencia hepática severa (véanse PRECAUCIONES GENERALES y FARMACOCINÉTICA — Poblaciones de Pacientes Especiales).

#### Niños

Aún no se establece la seguridad y eficacia de TYKERB® en pacientes pediátricos.

#### Pacientes de edad avanzada

Existe poca información concerniente al uso de TYKERB® en pacientes de 65 años de edad y mayores (Véase tabla 20).

Tabla 20. Exposición en Pacientes de Edad Avanzada

Estudio Clínico	≥65 años	≥75 años
TYKERB® más capecitabina (N=198) (EGF100151)	33 (17%)	2 (1%)
TYKERB® más trastuzumab (N=148) (EGF 104900)	23 (16%)	6 (4%)
TYKERB® más paclitaxel (N=222)	16 (7%)	0

**SIN TEXTO**

(EGF 104535)		
TYKERB® más letrozol (N=642) (EGF30008)	285 (44%)	77 (12%)
TYKERB® como agente único (N=599) (EGF20002, EGF20008, EGF20009, EGF103009)	101 (17%)	24 (4%)

Con base en la edad, no se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia de estos regímenes. En otra experiencia clínica reportada no se han identificado diferencias en las respuestas entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes. No es posible descartar una mayor sensibilidad de los individuos de edad avanzada.

#### XIV.- MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No existe antídoto específico para la inhibición de la fosforilación de tirosina del ErbB1 (EGFR) y/o ErbB2 HER2. La dosis oral máxima de TYKERB® que se ha administrado en estudios clínicos consiste en 1,800 mg una vez al día.

La ingestión de TYKERB® a una mayor frecuencia podría producir concentraciones séricas que excedan las observadas en los estudios clínicos. Por tanto, no se deberán reemplazar las dosis omitidas, sino reanudar la dosificación con la siguiente dosis diaria programada (Ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

##### Síntomas y Signos

Casos asintomáticos y sintomáticos de sobredosis se han reportado en pacientes iniciando el tratamiento con TYKERB®. Los síntomas observados incluyen eventos conocidos asociados a TYKERB® (vease REACCIONES ADVERSAS) y en algunos casos dolor en el cuero cabelludo, taquicardia sinusal (con ECG normal) y/o inflamación de la mucosa.

##### Tratamiento

TYKERB® exhibe un alto grado de fijación a proteínas plasmáticas y no experimenta una eliminación renal significativa. Por tanto, no se esperaría que la hemodiálisis constituyera un método eficaz para mejorar la eliminación de TYKERB®.

El tratamiento adicional deberá ser el indicado por el médico o el recomendado por el centro nacional de toxicología, donde esté disponible.

#### XV.- PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES

Caja de cartón con 70 u 84 tabletas de 250 mg en envase burbuja o en frasco. Todas con instructivo anexo.

#### XVI.- RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Almacenar a temperaturas inferiores a 30° y en lugar seco.

#### XVII.- LEYENDAS DE PROTECCIÓN

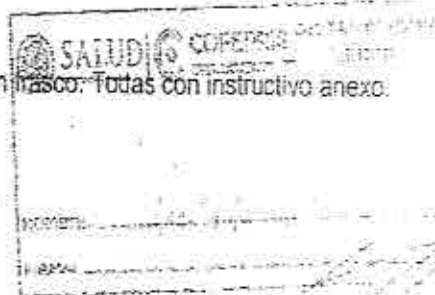
Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo y lactancia

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx)



**SIN TEXTO**

**XVIII.- NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**

Para:  
**NOVARTIS PHARMA AG.**  
Lichtstrasse 35,  
4056 Basel, Suiza.

Representante Legal e Importador:  
**NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.**  
Calz. de Tlalpan No. 1779,  
Col. San Diego Churubusco C.P. 04120,  
Coyoacán, Ciudad de México, México.

**XIX.- NÚMERO DE REGISTRO**

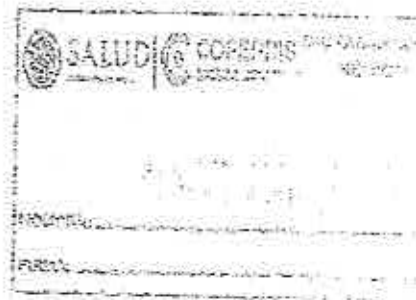
Reg. No.: 417M2008 SSA

©Marca Registrada

CDS: 17. Abr.2019, 18-Ago-2021

NPI: Oct.2019,Sep.2021

TN: N/A,2021-PSS/GLC-1217-s



**ANEXOS**  
**COMISIÓN DE CONTRATOS**

**SIN TEXTO**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
"CONSOLIDADA DE MEDICAMENTOS"

FORMATO DE SOLICITUD TÉCNICA FORMATO B

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
"CONSOLIDADA DE MEDICAMENTOS"  
Presente

NOMBRE DEL LICITANTE: NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.

R.F.C.:

DOMICILIO: AVIENDA INSURGENTES SUR, MUNICIPIO EXTERIORS 2015, 19603 COLONIA LOBOS ALCALON, LUGAR CERESCHI CÓDIGO POSTAL 19200 DDMX  
TELÉFONO: 56 926 474, 56 926 475, 56 926 477

CORREO ELECTRÓNICO:

NOVA DR. USI

FECHA: CIENFUEGOS, ABRIL 2012 (Módulo 447324)

NOMBRE DEL PRODUCTO	CLASE			TIPO DE PRODUCTO	DESCRIPCIÓN	FARMACIA	CANTIDAD SOLICITADA		PAQUETES PRESENTADOS	FARMACEUTICA	PRESENCIA	LÍNEA DE PRODUCTOS
	OTRO	GEN	EP				GEN	UNIDAD				
510	310	000	5425	06	Lapatinib, Tableta Oral, 250 mg, con envase de 30 tabletas.	ENVASE CON 30 TABLETAS	3333	3333	3333	SANDOZ S.R.L. / NOVARTIS PHARMA AG. / NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.	RUBIAMA	417432008 SSA

NOTA: EN CASO DE SER SOLICITADO DE BEBIDAS ALCOHÓLICAS, SE DEBE INDICAR EL TIPO DE BEBIDA Y SU CANTIDAD EN EL CUADRO DE PRODUCTOS Y CANTIDADES, ASÍ COMO LOS DATOS DEL REPRESENTANTE O APODERADO LEGAL.

Atentamente

Ricardo Ibarra Zúñiga  
Representante Legal  
Novartis Farmacéutica, S.A. de C.V.

Nombre y firma del Representante o Apoderado Legal

ANEXOS

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FÍSICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: CORREO ELECTRÓNICO, POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

SIN TEXT



RESULTADO TÉCNICO DE LA EVALUACIÓN DE INCLUSIÓN DEL (LOS) REGISTRO(S) SANITARIO(S) PRESENTADA POR EL PROVEEDOR:  
**NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A. DE C.V.**

EN ATENCIÓN A LA SOLICITUD DEL PROVEEDOR PRESENTADA ANTE LA COORDINACIÓN DE CONTROL DE ABASTO, MEDIANTE ESCRITO, PARA LA INCLUSIÓN DEL (OS) REGISTRO(S) SANITARIO(S) A TRAVÉS DE CONVENIO MODIFICATORIO, PARA LA(S) CLAVE(S) **010.000.5421.00** QUE AMPARA EL CONTRATO NÚMERO **U220655**, EL CUAL DERIVÓ DEL PROCEDIMIENTO DE CONTRATACIÓN No. **AA-012M7B997-E133-2022** ESTA DIVISIÓN EN SU CARÁCTER DE ÁREA TÉCNICA Y CONFORME A LOS NUMERALES 4.25 INCISO ff, 4.39 Y 5.3.9 INCISO a) DE LAS POLÍTICAS, BASES Y LINEAMIENTOS EN MATERIA DE ADQUISICIONES, ARRENDAMIENTOS Y SERVICIOS DEL IMSS ACTUALIZADAS EL 06 DE OCTUBRE DE 2023, EN APEGO AL APARTADO DE "INCLUSIÓN DE REGISTROS SANITARIOS" DEL ANEXO TÉRMINOS Y CONDICIONES CONTENIDOS EN EL PROCEDIMIENTO DE CONTRATACIÓN DEL CUAL SE DERIVA DEL CONTRATO QUE SE IDENTIFICA EN EL PRESENTE, REALIZA EL ANÁLISIS DOCUMENTAL PRESENTADO POR EL PROVEEDOR, ENVIADOS A ESTA DIVISIÓN POR LA COORDINACIÓN DE CONTROL DE ABASTO, INDICADO EN EL RECUADRO PARA ACREDITAR EL CUMPLIMIENTO DE LOS REQUISITOS, PARA TAL EFECTO EMITE EL SIGUIENTE:

**RESULTADO TÉCNICO**

CLAVE	MEDICAMENTO	DESCRIPCIÓN	INDICACIÓN	EMPRESA	REGISTRO SANITARIO	FECHA DE EXPEDICIÓN	FECHA DE VENCIMIENTO	EVALUACIÓN
010.000.5421.00	LAPATINIB	TABLETA Cada tableta contiene: Ditosilato de lapatinib equivalente a 250 mg de lapatinib. Envase con 70 tabletas.	Pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico. Co-administrar con capecitabina a pacientes cuyos tumores sobreexpresan la proteína ErbB2* (HER2+) y que han recibido tratamiento previo incluyendo trastuzumab.	Novartis Pharma AG.	417M2008 SSA	03/01/2022	04/10/2026	De acuerdo con la información proporcionada por la empresa, el Registro Sanitario No. 417M2008 SSA está vigente y cumple con la descripción del Compendio Nacional de Insumos para la Salud

ATENTAMENTE

*[Handwritten signature]*

DR. CARLOS DÍAZ HUERTA  
 JEFE DE ÁREA

DR. MARCO ANTONIO SANMARTIN URIBE  
 TITULAR DE LA DIVISIÓN

Fecha de emisión: 30/04/2024

ANEXOS  
 DIVISIÓN DE CONTROL DE ABASTO

VGG



2024  
 Felipe Carrillo  
 PUERTO

**SIN TEXTO**



**GOBIERNO DE  
MÉXICO**



**DIRECCIÓN JURÍDICA**  
Unidad de Asuntos Consultivos y de  
Atención a Órganos Fiscalizadores  
Coordinación de Legislación y Consulta

Of. N° 095217614B10/

0471

Ciudad de México, a 6 de marzo de 2023.

**C.C. Titulares de las Jefaturas de Servicios Jurídicos en los  
Órganos de Operación Administrativa Desconcentrados (OOAD) Estatales y Regionales y  
Jefaturas de División de Asuntos Jurídicos en las  
Unidades Médicas de Alta Especialidad (UMAE)  
Presentes.**

En atención a las diversas consultas que se han recibido en esta Coordinación de Legislación y Consulta, y de acuerdo a lo instruido por el titular de la Unidad de Asuntos Consultivos y de Atención a Órganos Fiscalizadores, me permito reiterar algunas precisiones en cuanto a los servidores públicos facultados que deben suscribir los convenios modificatorios de contratos plurianuales que hubiesen sido firmados por el Director General de este Instituto en materia de obras públicas, adquisiciones, arrendamientos y servicios.

Al respecto, se les recuerda que el 11 de febrero y 23 de abril de 2009, el titular de la Dirección Jurídica del Instituto Mexicano del Seguro Social, por oficios circulares números 095217614000/95 y 095217614000/0216, respectivamente, comunicó entre otros, a los Titulares de las entonces Delegaciones Estatales, Regionales y del Distrito Federal, hoy Órganos de Operación Administrativa Desconcentrada (OOAD), así como Directores de Unidades Médicas de Alta Especialidad (UMAE), diversos lineamientos y precisiones sobre la suscripción a los contratos plurianuales de obras públicas, adquisiciones, arrendamientos o servicios, susceptibles de firma del Director General y de convenios modificatorios derivados de estos, por virtud del Decreto publicado en el Diario Oficial de la Federación (DOF) el 16 de enero de 2009, por el que se reformaron, entre otros, el 277 F de la Ley del Seguro Social, bajo las directrices siguientes:

- Los contratos plurianuales relativos a adquisiciones, arrendamientos y servicios, así como de obras públicas y servicios relacionados con las mismas, que impliquen la erogación de una cantidad igual o mayor al importe equivalente a 190,150 veces el salario mínimo general vigente, al momento de su suscripción, para el Distrito Federal (hoy Ciudad de México), actualmente la Unidad de Medida y Actualización (UMA) en alguno de sus años de vigencia, sin considerar el IVA, deberán ser suscritos, en forma indelegable por el Director General de este Organismo.
- Del mismo modo, para el caso de convenios modificatorios derivados de contratos plurianuales suscritos por el Director General que impliquen una erogación igual o mayor al importe equivalente a 190,150 veces el valor de la UMA, sin considerar el IVA, se celebran en forma indelegable por dicho servidor público.
- Teniéndose que los contratos plurianuales que conlleven una obligación de pago inferior a 190,150 veces el valor de la UMA, sin considerar el IVA, en cada uno de sus años de vigencia, deberán ser formalizados por los servidores públicos facultados en términos del





**GOBIERNO DE  
MÉXICO**



**DIRECCIÓN JURÍDICA**  
Unidad de Asuntos Consultivos y de  
Atención a Órganos Fiscalizadores  
Coordinación de Legislación y Consulta

Reglamento Interior del Instituto Mexicano del Seguro Social (RIIMSS), como a continuación se indican:

- Directores Normativos, Titulares de Unidad y Coordinadores Normativos, conforme a lo dispuesto en el artículo 6, fracción I del RIIMSS.
- Titular de los OOAD Estatales y Regionales, conforme a lo dispuesto en el artículo 144, fracciones I y XXIII, del RIIMSS.
- Directores de Unidad Médica de Alta Especialidad, conforme a lo dispuesto en el artículo 148, fracciones I y XVI, del RIIMSS.

Para el supuesto de convenios modificatorios derivados de contratos plurianuales suscritos por el Director General, que no generen una obligación de pago a cargo del Instituto, o bien, implicar una erogación que sea inferior a las 190,150 veces la UMA, corresponderá a los servidores públicos antes referidos su suscripción conforme al ámbito de su competencia.

En ese sentido, no debemos pasar por alto lo establecido en el artículo 8 del RIIMSS, que señala que los servidores públicos que intervengan en los procedimientos de contratación que tengan por objeto la adquisición, arrendamiento y prestación de servicios, así como de obra pública y servicios relacionados con la misma, a que se refiere el artículo 277 F de la Ley del Seguro Social, serán directamente responsables de que dichos procedimientos se ajusten a las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas aplicables, así como del cumplimiento de las obligaciones y derechos que deriven de los contratos y convenios correspondientes.

Por lo anteriormente expuesto, con fundamento en los artículos 5, 75, fracción I y 77, fracción VIII, del RIIMSS, se reiteran las directrices y precisiones expuestas a fin de que se consideren ante la eventual celebración de convenios modificatorios a contratos plurianuales firmados por el Director General del IMSS, respecto de aquellos en los que esos órganos desconcentrados sean directamente responsables del cumplimiento de sus obligaciones y derechos.

Sin otro particular, reitero a ustedes la seguridad de mi distinguida consideración.

**Atentamente**



**Michael Padilla Sánchez**  
Titular de la Coordinación

C.c.p. Antonio Pérez Forticoba, Director Jurídico.- De conocimiento. (\*)  
Michel J. Luns Velázquez.- Titular de la Unidad de Asuntos Consultivos y de Atención a Órganos Fiscalizadores.- Mismo fin. (\*)  
Viridiana Sánchez Limón.- Titular de la División de Dictamen Jurídico de Contratos y Convenios.- Mismo fin. (\*)  
(\*) Copias entregadas por el Sistema Institucional de Control de Gestión de Correspondencia.

VSL/CIOO/JMGT



**2023**  
**Francisco**  
**VILLA**

VCT 9603

HACIENDA



Oficialía Mayor

Unidad de Normatividad de Contrataciones Públicas

OFICIO No. UNCP/700/TU/AD/ 270 2020

Ciudad de México, a 22 de mayo de 2020.

**MTR. JOSÉ ANTONIO OLIVAREZ GODÍNEZ**

Director de Administración

Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)

Presente.

18:40 J

Me refiero al oficio No. 09 52 17 1000/0518 de fecha 15 de mayo de 2020, recibido el 21 del mismo mes y año, y registrado en el Sistema de Control de Gestión de la Unidad de Normatividad de Contrataciones Públicas (UNCP) con el folio T-0320-20, por el que en relación a los procedimientos de contratación consolidados y/o realizados a nivel institucional para cubrir necesidades del presente ejercicio fiscal en materia de medicamentos, vacunas y material de curación, señala que para ese Instituto se establezca la obligación de proporcionar los servicios médicos, quirúrgicos, farmacéuticos y hospitalarios a sus pacientes, utilizando insumos de calidad contenidos en los cuadros básicos de insumos para la salud.

Por lo citado, consulta sobre la procedencia de suscribir convenios modificatorios, para la inclusión de marcas y/o registros sanitarios autorizados por COFEPRIS, en caso de que los proveedores manifiesten causas que les impidan cumplir con los compromisos de entrega con los registros y/o marcas inicialmente adjudicadas, en las fechas pactadas, y en las que las especificaciones de los bienes no varían respecto de las contratadas.

Lo anterior, menciona sería en apego al artículo 52, cuarto párrafo de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público (LAASSP), interpretado a contrario sensu, ello tomando en consideración que, mediante escritos presentados por los proveedores adjudicados, se ha solicitado cubrir la demanda de ese Instituto, con bienes de las mismas especificaciones, pero con diferentes Titulares de registros sanitarios, a los adjudicados en los procedimientos de contratación consolidados.

ANEXOS  
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Unidad de Normatividad de Contrataciones Públicas

OFICIO N.º UNCP/700/TU/AU/

270 42.

Ello considerando que no existiría variación en el precio o condiciones técnicas de contratación y, en virtud de la necesidad de garantizar el abastecimiento de bienes a la población derechohabiente de ese Instituto, dado el consumo de los bienes y su indicación terapéutica, y garantizar la suficiencia de inventarios para proporcionar atención.

A su vez, menciona que como parte del trámite de inclusión ese Instituto emitirá por parte de las áreas técnicas y/o requerentes un resultado de la evaluación a los requisitos técnicos del procedimiento de contratación que dio origen, y de haberse aplicado el margen de preferencia conforme a las "Reglas para la aplicación del margen de preferencia en el precio de los bienes de origen nacional, respecto de precio de los bienes de importación, en los procedimientos de contratación de carácter internacional abierto que realizan las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal" (REGLAS), se acotaría a que el registro a incluir sumaría con dicho margen conforme al formato para la manifestación que deberán presentar los licitantes que participen en los procedimientos de contratación internacional, para dar cumplimiento a lo dispuesto por las reglas 5.3 y 6.3 de las REGLAS, por lo que se garantizaría que no se otorgarían condiciones más favorables al proveedor adjudicado.

Sobre el particular, es de señalar que las facultades de la UNCP previstas en el Décimo transitorio del Reglamento Interior de la Secretaría de la Función Pública, publicado el 16 de abril de 2020 en el DOF, en relación con el artículo 51, fracción II del abrogado Reglamento Interior de la Secretaría de la Función Pública, publicado el 19 de julio de 2017 en el DOF; y en concordancia con los artículos 31, fracción XXV, de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal (LOAPF), Primero, Sexto, Séptimo, Octavo y Décimo Tercero transitorios del DECRETO por el que se reforman, adicionan y derogan diversas disposiciones de la LOAPF, publicado el 30 de noviembre de 2018 en el DOF, así como el artículo 8, párrafo segundo del Reglamento de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público (RLAASSP) en relación con el artículo 7, párrafo primero de la LAASSP, están facultadas a interpretar para efectos administrativos la LAASSP, así como las demás disposiciones jurídicas que regulan esa materia, asesorar, dar orientación y atender las consultas que al respecto se formulen, en tal virtud, le comunico la siguiente opinión:

Unidad de Normatividad de Contrataciones Públicas

OFICIO No. UNCP/700/TU/AD/ 270 2018

Cabe precisar que las partes se encuentran obligadas **en principio** a lo que hubieren estipulado en el contrato, atendiendo a los principios jurídicos "*pacta sunt servanda*" -los pactos deben cumplirse- y "*pacta, quantum aunque nuda, servanda sunt*" -aún nudos los pactos, hay que cumplirlos-, mismos que son reconocidos en lo dispuesto por el artículo 1796 del Código Civil Federal (CCF), supletorio de la LAASSP, conforme a su artículo 11, al establecer que, al perfeccionarse los contratos estos obligan a los contratantes no sólo al cumplimiento de lo expresamente pactado, sino también a las consecuencias que, según su naturaleza, son conforme a la buena fe, al uso o a la ley, en ese sentido, atendiendo a lo dispuesto por el artículo 45, párrafo segundo de la LAASSP, la convocatoria a la licitación, el contrato y sus anexos son los instrumentos que vinculan a las partes en sus derechos y obligaciones, por lo que las estipulaciones que se establezcan en el contrato no deberán modificar las condiciones previstas en la convocatoria a la licitación y sus juntas de aclaraciones, y en caso de discrepancia, prevalecerá lo estipulado en éstas.

Atento a lo cual, es de precisar que como se hubiere establecido en la convocatoria a la licitación, en la invitación a cuando menos tres personas, o en la solicitud de cotización y, en los contratos las especificaciones de los bienes, y en su caso, sus respectivas marcas y/o registros sanitarios resultarían obligatorias a las partes contratantes.

Ahora bien, cabe resaltar que el artículo 52, párrafos primero y último de la LAASSP, establecen:

**Artículo 52.** *Las dependencias y entidades podrán, dentro de su presupuesto aprobado y disponible, bajo su responsabilidad y por razones fundadas y explícitas, acordar el incremento del monto del contrato o de la cantidad de bienes, arrendamientos o servicios solicitados mediante modificaciones a sus contratos vigentes, siempre que las modificaciones no rebasen, en conjunto, el veinte por ciento del monto o cantidad de los conceptos o volúmenes establecidos originalmente en los mismos y el precio de los bienes, arrendamientos o servicios sea igual al pactado originalmente.*

  
ANEXOS  
SECRETARÍA DE HACIENDA  
UNIDAD DE CONTRATACIONES PÚBLICAS

Unidad de Normatividad de Contrataciones Públicas

OFICIO No. JNCP/700/TU/AD/ 270 14/20

*Las dependencias y entidades se abstendrán de hacer modificaciones que se alteren a precios, anticipos, pagos progresivos, especificaciones y, en general, cualquier cambio que implique otorgar condiciones más ventajosas a un proveedor comparadas con las establecidas originalmente."*

El precepto invocado, determina la regla general para la modificación de los contratos, con la limitante de no rebasar el veinte por ciento del monto o cantidad de los conceptos o volúmenes establecidos originalmente (objeto principal de la contratación).

Por lo citado, toda vez que menciona en su planteamiento que los proveedores manifestaron causas que les impiden cumplir con los compromisos de entrega con los registros y/o marcas inicialmente adjudicadas, sin que las especificaciones de los bienes varíen, se estima conveniente recomendar a ese Instituto que con el apoyo de su área jurídica analicen lo estipulado en el contrato de mérito, así como lo expresado en párrafos que anteceden y valoren el caso concreto, a efecto de que estén en posibilidad de determinar en primer lugar, si se establecieron en la convocatoria a la licitación, en la invitación a cuando menos tres personas, o en la solicitud de cotización, de manera enunciativa más no limitativa registros y/o marcas.

De igual manera, se estima necesario considerar el alcance de "la inclusión de marcas y/o registros sanitarios autorizados por COFEPRIS", a efecto de que determine si con la entrega de otro tipo de registros y/o marcas aun y cuando las especificaciones de los bienes no varíen, no se estaría alterando el objeto principal de la contratación, al no haberse establecido en la convocatoria a la licitación, en la invitación a cuando menos tres personas, o en la solicitud de cotización, comparadas con aquéllas con las cuales se convocó originalmente, e incluso revisar si se pudiera afectar al Estado en razón de que en el procedimiento de contratación que le dio origen al contrato, no fueron evaluadas.

En esa tesitura, es importante precisarle que los contratos celebrados al amparo de la LAASSP solamente podrán modificarse con sujeción a dicho ordenamiento, por lo que **es responsabilidad** de cada dependencia o entidad formalizar sus convenios.

Unidad de Normatividad de Contrataciones Públicas

OFICIO No. UNCP/700/TU/AD/ 270 /2020

modificatorios, valorando la posibilidad de formalizarlos al amparo del último párrafo del artículo 52 de la LAASSP, el cual como se señaló, determina que "Las dependencias y entidades se abstendrán de hacer modificaciones que se reflejen a precios, anticipos, pagos progresivos, especificaciones y, en general, cualquier cambio que implique otorgar condiciones más ventajosas a un proveedor comparadas con las establecidas originalmente.", lo cual a contrario sensu, desprende la posibilidad de realizar modificaciones al contrato, cuando las mismas constituyan un beneficio para el interés común y a la vez, ello no otorgue ventaja alguna al proveedor con respecto a las obligaciones establecidas en el procedimiento de contratación. También estaría permitido cuando estas modificaciones representen una mejora del bien adquirido o arrendado o en la prestación del servicio y favorecen al ente público, siempre y cuando sea aceptado por la dependencia o entidad por representar un beneficio o redunde en algún aspecto positivo o de mejora, y no se favorezca al proveedor, lo cual deberá documentarse en el expediente respectivo.

Por lo anteriormente expuesto, es posible concluir que la inclusión de marcas y/o registros sanitarios autorizados por COFEPRIS diversos a los adjudicados, sería de la **absoluta responsabilidad del ente público que las recibe**, reiterando que: en opinión de esta área normativa, **no existe impedimento normativo para que** ese Instituto modifique los contratos vigentes celebrados, si con ello obtiene mejores condiciones para el Estado, siempre que se acrediten en el expediente respectivo las razones que motivan la o las modificaciones, los beneficios que representan éstas para el ente público, y que con las mismas no se otorgan ventajas o condiciones más favorables al proveedor respecto de las que se establecieron originalmente en el procedimiento de contratación del cual deriva el contrato respectivo, conforme el último párrafo del artículo 52 de la LAASSP.

Finalmente, tomando en consideración que en el artículo 75, fracción XXI del Reglamento Interior del Instituto Mexicano del Seguro Social, se determina que corresponde a la Dirección Jurídica de esa entidad la atribución de "Fungir como ventanilla única de las consultas que las diferentes unidades administrativas del Instituto, pretendan formular a la Secretaría de la Función Pública o al Órgano Interno de Control", se solicita que sus posteriores consultas y solicitudes se gestionen a través de ésta.

ANEXOS  
DIVISION DE CONTRATOS

Unidad de Normatividad de Contrataciones Públicas

OFICIO No. UNCP/700/TU/AD/ 270 /2020

No es mi objeto mencionar, que la opinión emitida por esta Unidad a través del presente, tiene por objeto brindar únicamente una asesoría y orientación general, con base en los antecedentes proporcionados, por lo que la misma no constituye una instrucción, decisión o resolución respecto del asunto planteado.

Sin otro particular, reitero a usted la seguridad de mi atenta y distinguida consideración.

LA TITULAR DE LA UNIDAD



MARÍA GUADALUPE ARCINIEGA GARCÍA

C.c.p. Lic. Gisela del C. Anzaldo Montalvo.- Directora General de la Oficialía Mayor.- S/CP.- Presente.

CCAM/EGC/MMP  
Turno: 1320-20

ASUNTO: Consulta sobre la procedencia de suscribir convenias modificatorias, para la inclusión de marcas y/o registros sanitarios.

MÉXICO

Dirección de Administración  
Unidad de Administración  
Coordinación de Adquisición de Bienes y  
Contratación de Servicios  
Coordinación Técnica de Contratos e  
Investigación de Mercados  
División de Contratos



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón"

Oficio número 09-53-84-61-14A1/2014/ 850

México, Distrito Federal, a 28 de enero de 2015.

CC. PERSONAL ADSCRITO  
A LA DIVISIÓN DE CONTRATOS  
Presentes.

Me refiero al resultado de la Auditoría número 115/2014 practicada por el Órgano Interno de Control en este Instituto a la Coordinación de Adquisición de Bienes y Contratación de Servicios, en específico a la observación 4510 "Convenio Modificador de Ampliación que no cumple con la legislación", en la cual se emitió la recomendación preventiva en el sentido de "...El Titular de la Coordinación Adquisición de Bienes y Contratación de Servicios, instruirá a quien corresponda, a efecto de que se fortalezcan los mecanismos de control y seguimiento que permitan el estricto cumplimiento al marco de legalidad y normativo, y se formalicen los instrumentos legales por los servidores públicos que lo haya hecho en el contrato primigenio o quienes los sustituyan o estén facultados para ello".

Al respecto, y por instrucciones del Titular de la Coordinación Técnica de Contratos e Investigación de Mercados, me permito solicitarles que para la elaboración y formalización de los instrumentos legales que resulten de los procedimientos de contratación que contempla la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público, se deberán observar y tener por acreditadas las facultades y/o atribuciones con que cuentan los servidores públicos para la suscripción de los mismos, así como del o de los representantes legales de los proveedores.

Misma situación ocurre con la elaboración y suscripción de los Convenios Modificatorios que en derecho proceden, los cuales previa justificación de lo contrario, deberán ser suscritos por los servidores públicos que en su momento hayan suscrito el contrato del que derive el convenio en comento, o en su caso por el servidor público que esté facultado para ello.

No debe pasar desapercibido que para la suscripción de los contratos plurianuales y los convenios modificadorios que resulten, y los cuales se requiera invariablemente la firma del Director General de este Instituto, se deberá de observar lo señalado en los oficios circulares números O95217614000/95 de fecha 11 de febrero de 2009 y O85217614000/0216 del 23 de abril del mismo año, signados por el Director Jurídico de este Instituto, los cuales se agregan para su conocimiento al presente oficio.

Sin otro particular, reciban un cordial saludo.

Atentamente

Lic. Alda Aguilera López,  
Titular

ANEXOS  
DIVISIÓN DE CONTRATOS

C.c.p. Lic. Juan Rogelio Gutiérrez Castillo.-Coordinador de Adquisición de Bienes y Contratación de Servicios.- Presente.  
Mtro. Javier Adolfo Soto Soto.- Coordinador Técnico de Contratos e Investigación de Mercados.- Presente.

HMF

Recibi  
29-01-15





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**DIRECCIÓN JURÍDICA**

México, D. F., a 11 de febrero de 2009.

Oficio circular 095217614000/95

**C.C. DIRECTORES NORMATIVOS, TITULARES DE UNIDAD, COORDINADORES NORMATIVOS, DELEGADOS ESTATALES, REGIONALES Y DEL DISTRITO FEDERAL, Y DIRECTORES DE UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**

En virtud de las diversas consultas formuladas a esta Dirección Jurídica con motivo de la entrada en vigor del *Decreto por el que se reforman los artículos 5 A, fracción XVIII, 27, primer párrafo, 272, 277 A, párrafos primero, segundo y tercero, 277 E, primer párrafo y 277 F, de la Ley del Seguro Social*, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 16 de enero del año en curso, con fundamento en lo establecido en el artículo 75, fracción I del Reglamento Interior del Instituto Mexicano del Seguro Social, me permito comunicar a Usted lo siguiente:

1. Artículos 5 A, fracción XVIII, y 27, primer párrafo.

La reforma tiene el propósito de establecer en el artículo 5 A, fracción XVIII, únicamente la definición de salario, remitiendo para tal efecto a lo previsto en la Ley Federal del Trabajo y, por separado, en el artículo 27 se establece para efectos de la Ley del Seguro Social, la forma en que se integra el salario base de cotización, señalando en primer lugar los conceptos que lo integran y en segundo, aquéllos que se exceptúan de integrarlo, así como las condiciones en que será procedente su exclusión.

Por consiguiente, en los actos administrativos que el Instituto emita en su carácter de Organismo Fiscal Autónomo, tales como cédulas de liquidación de cuotas, en los que se haga referencia al salario base de cotización, será necesario que entre los fundamentos legales de esos actos se cite el artículo 27, de la Ley del Seguro Social, en adición al artículo 5 A, fracción XVIII.

**ANEXOS**  
**DIVISIÓN DE CONTRATOS**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**DIRECCIÓN JURÍDICA**

2. Artículos 272, 277 A y 277 E.

Las reformas a estos artículos confirman que en materia de presupuesto, gasto y contabilidad, el Instituto Mexicano del Seguro Social se rige por lo dispuesto en la Ley del Seguro Social y sólo en lo no previsto expresamente en ella, se aplican como normas supletorias la Ley Federal de Presupuesto y Responsabilidad Hacendaria y disposiciones que de ella emanen.

De esta forma, se ratifica que el Instituto se sujetará exclusivamente al régimen que establece la Ley del Seguro Social, ejerciendo las atribuciones que la misma le confiere de manera ejecutiva, con autonomía de gestión y técnica, no solamente en el ámbito de la recaudación y administración de las contribuciones que le corresponden, (ingresos) sino también en lo relativo al régimen de presupuestación y gasto de los recursos que en tal concepto reciba y administre.

Es decir, que mediante estas reformas el Poder Legislativo reitera la decisión que se tomó en el año 2001, de dotar al IMSS con un régimen financiero propio, a fin de fortalecer la capacidad de respuesta financiera que debe tener, inexcusablemente, frente a sus asegurados y beneficiarios, para cumplir cabalmente con las importantes funciones que en materia de seguridad social le asignan la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y la Ley del Seguro Social.

Asimismo, mediante la reforma en comento se adecuan las denominaciones de diversas dependencias de la Administración Pública Federal que se citan en los artículos reformados, así como de la Ley Federal de Presupuesto y Responsabilidad Hacendaria, con lo cual, las referencias normativas estarán acordes con la legislación actualmente en vigor, dando una mayor certeza y seguridad jurídicas al señalar la autoridad respectiva y la ley aplicable, en su caso.

Especial mención merece el tema de la contabilidad institucional. Como se indicó en párrafos anteriores, el artículo 272 de la Ley del Seguro Social hoy vigente, señala que el Instituto, en materia de presupuesto, gasto y su contabilidad, se regirá por lo dispuesto en esta Ley y, en lo no previsto expresamente en ella, aplicará la Ley Federal de Presupuesto y Responsabilidad Hacendaria y disposiciones que de ella emanen.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**DIRECCIÓN JURÍDICA**

A este respecto, cabe señalar que en materia de contabilidad, el 31 de diciembre de 2008, se publicó en el Diario Oficial de la Federación el Decreto por el que se expide la Ley General de Contabilidad Gubernamental y se derogan diversas disposiciones de la Ley Federal de Presupuesto y Responsabilidad Hacendaria. El Decreto y la Ley que se expide en el mismo, entraron en vigor el 1 de enero de 2009, conforme a lo dispuesto en el respectivo Artículo Primero Transitorio.

El Decreto referido, en su Artículo Segundo Transitorio, derogó el Título Quinto De la Contabilidad Gubernamental, los Capítulos I, De la Valuación del Patrimonio del Estado, II De los Catálogos de Cuentas y del Registro Contable de las Operaciones y III De la Formulación de Estados Financieros y los artículos 86 a 105, de la Ley Federal de Presupuesto y Responsabilidad Hacendaria.

Además, el Artículo Décimo Segundo Transitorio, de la Ley citada, establece que: "Cuando en materia de contabilidad gubernamental, una disposición legal haga referencia a la Ley Federal de Presupuesto y Responsabilidad Hacendaria, se aplicará lo previsto en esta Ley."

En tal virtud, en materia de contabilidad el Instituto deberá seguir atendiendo lo dispuesto en los artículos 272 y 277 E, de la Ley del Seguro Social y, supletoriamente, deberá acatar la Ley General de Contabilidad Gubernamental que es el ordenamiento aplicable en esa materia.

3. Artículo 277 F.

La reforma a este artículo establece en la Ley del Seguro Social las condiciones conforme a las cuales el Instituto puede celebrar contratos plurianuales de obras públicas, adquisiciones, arrendamientos o servicios que se consideren conducentes, previa autorización del H. Consejo Técnico. Asimismo, a diferencia de la disposición anterior, que centralizaba en el Director General la suscripción de ese tipo de contratos, la nueva disposición establece que serán formalizados por los servidores públicos que establezca el Reglamento Interior del Instituto.

ANEXOS  
DIVISIÓN DE CONTRATOS



## INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

### DIRECCIÓN JURÍDICA

En esta virtud, en términos del Decreto de reformas a que se ha hecho referencia, para obtener la autorización para suscribir este tipo de instrumentos jurídicos, será necesario justificar ante el Consejo Técnico lo siguiente:

- a) Que su celebración representa ventajas económicas o que sus términos o condiciones son más favorables, considerando en su caso, la vigencia de las patentes de los bienes a adquirir;
- b) El plazo de la contratación y que el mismo no afectará negativamente la competencia económica en el sector de que se trate;
- c) Identificar el gasto corriente o de inversión correspondiente, y
- d) Desglosen el gasto a precios del año tanto para el ejercicio fiscal correspondiente, como para los subsecuentes.

Lo dispuesto en los incisos anteriores, no será aplicable a los contratos plurianuales que hayan sido sometidos a la autorización del Consejo Técnico, con anterioridad a la entrada en vigor del Decreto en comentario, es decir, antes del 17 de enero del presente año.

Sin embargo, los contratos plurianuales que se deban formalizar con posterioridad a dicha fecha, deberán ser suscritos por los servidores públicos que se indican a continuación, conforme a las facultades orgánicas otorgadas por el Reglamento Interior del Instituto Mexicano del Seguro Social, en los artículos que para cada caso se precisan.

- Directores Normativos, Titulares de Unidad y Coordinadores Normativos, conforme a lo dispuesto en el artículo 6, fracción I.
- Delegados, conforme a lo dispuesto en el artículo 144, fracción XXIII.
- Directores de Unidad Médica de Alta Especialidad, conforme a lo dispuesto en el artículo 148, fracción XVI.

En consecuencia, únicamente se deberán enviar a esta Dirección Jurídica, para efectos de su firma por parte del Director General, aquellos contratos de este tipo cuya cuantía sea igual o mayor al importe equivalente a 190,150 veces el salario mínimo general vigente en el Distrito Federal, en alguno de los años de vigencia de dicho contrato.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**DIRECCIÓN JURÍDICA**

Para tal efecto, el envío del contrato deberá efectuarse conforme a lo indicado en los oficios circular Nos. 0952174000/0728 y 095217400/0917, de fechas 1 de noviembre de 2005 y 13 de diciembre de 2006, respectivamente.

Cabe recordar, que en términos del artículo 8, primer párrafo, del Reglamento antes citado, los servidores públicos que intervienen en los procedimientos de contratación que tengan por objeto adquisiciones, arrendamientos y la prestación de servicios, así como de obra pública y servicios relacionados con la misma, a que se refiere el artículo 277 F, de la Ley del Seguro Social, son directamente responsables de que dichos procedimientos se ajusten a las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas aplicables, así como del cumplimiento de las obligaciones y derechos que deriven de los contratos y convenios correspondientes.

Finalmente, en razón de la importancia de las reformas referidas, solicito a ustedes verificar que se hagan del conocimiento del personal de las áreas bajo su dependencia, a fin de que su contenido sea puntualmente observado en el desarrollo de las labores correspondientes.

Sin otro particular, les saluda cordialmente.

Lic. Fernando Gutiérrez Domínguez  
Director

Copia para:

- Mtro. Juan Francisco Molinar Horcasitas.- Director General.- Presente.
- Ing. José Luis Córdova Rodríguez.- Titular del Órgano Interno de Control.- Presente.

ANEXOS  
DIVISIÓN DE CONTRATOS



THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS

THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS

THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS

THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS

THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS

THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS

THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS

THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS

THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS

THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS

THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS

THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS

THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS

THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Dirección Jurídica

"2009, Año de la Reforma Liberal"

México, D. F., a 23 de abril de 2009.

Oficio circular 09 52 17 61 4000/ 0216

**C.C. DIRECTORES NORMATIVOS, TITULARES DE UNIDAD, COORDINADORES NORMATIVOS, DELEGADOS ESTATALES, REGIONALES Y DEL DISTRITO FEDERAL, Y DIRECTORES DE UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD.**

El pasado 11 de febrero del año en curso, esta Dirección a mi cargo comunicó a ustedes a través del Oficio Circular Núm. 095217614000/95, diversos lineamientos relacionados con el *Decreto por el que se reforman los artículos 5 A, fracción XVIII, 27, primer párrafo, 272, 277 A, párrafos primero, segundo y tercero, 277 E, primer párrafo y 277 F, de la Ley del Seguro Social*, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 16 de enero de 2009, para ser observados en la tramitación de los diversos asuntos que son de su responsabilidad.

En relación con lo anterior, dadas las diversas consultas recibidas, y de acuerdo con las instrucciones giradas por el Director General de este Instituto, Daniel Karam Toumeh, a continuación me permito formular algunas precisiones a lo previsto por el artículo 277 F, párrafos tercero y cuarto, de la invocada Ley del Seguro Social, en cuanto a los **servidores públicos facultados para suscribir los convenios modificatorios de los contratos plurianuales** que hubiesen sido autorizados por el H. Consejo Técnico de este Instituto.

Para tal efecto, es de señalarse que en tratándose de **convenios modificatorios de contratos plurianuales relativos a adquisiciones, arrendamientos y servicios, así como de obras públicas y servicios relacionados con las mismas, que impliquen erogar una cantidad igual o mayor al importe equivalente a 190,150 veces el salario mínimo general vigente para el Distrito Federal** en el año que corresponda, deberán ser suscritos, en forma indelegable, por el Director General de este Organismo, previa validación y registro de la Dirección Jurídica.

ANEXOS  
DIVISIÓN DE CONTRATOS



0216

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Dirección Jurídica

"2009, Año de la Reforma Liberal"

En el caso de que los **convenios modificatorios** sean inferiores al importe equivalente a **190,150 veces el salario mínimo general vigente para el Distrito Federal** en el año que corresponda, éstos deberán de ser formalizados por los servidores públicos facultados en términos del Reglamento Interior del Instituto Mexicano del Seguro Social (RIIMSS), que se indican a continuación:

- Directores Normativos, Titulares de Unidad y Coordinadores Normativos, conforme a lo dispuesto en el artículo 6, fracción I, del RIIMSS.
- Delegados, conforme a lo dispuesto en el artículo 144, fracción XXII, del RIIMSS.
- Directores de Unidad Médica de Alta Especialidad, conforme a lo dispuesto en el artículo 148, fracción XVI, del RIIMSS.

Lo anterior encuentra su fundamento en lo dispuesto en el artículo 52, penúltimo párrafo, de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público, que a letra dice:

Artículo 52.- ...

...

...

*Cualquier modificación a los contratos deberá formalizarse por escrito por parte de las dependencias y entidades, los instrumentos legales respectivos serán suscritos por el servidor público que lo haya hecho en el contrato o quien lo sustituya o esté facultado para ello.*

...

Sin otro particular, les saludo cordialmente.

Lic. Fernando Gutiérrez Domínguez  
Director.

Copia para:

- Mtro Daniel Karam Tourneh.- Director General del IMSS.- Presente.
- Ing. José Luis Córdova Rodríguez.- Titular del Órgano Interno de Control en el IMSS.- Presente.