

1. IME ZDRAVILA

Tyverb 250 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje lapatinibjev ditosilat monohidrat, kar ustreza 250 mg lapatiniba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Ovalne, bikonveksne, rumene filmsko obložene tablete, z oznako "GS XJG" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tyverb je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z rakom dojke s prekomerno izraženimi HER2 (ErbB2):

- v kombinaciji s kapecitabinom za bolnike z napreduvalo ali metastatsko boleznijo, ki je napredovala po predhodnem zdravljenju, ki je moralo vključevati antracikline in taksane ter zdravljenje s trastuzumabom v primeru metastaz (glejte poglavje 5.1).
- v kombinaciji s trastuzumabom za bolnike z metastatsko boleznijo, negativno glede hormonskih receptorjev, ki je napredovala med predhodnim/i zdravljenjem/zdravljenji s trastuzumabom v kombinaciji s kemoterapijo (glejte poglavje 5.1).
- v kombinaciji z zaviralcem aromataze pri postmenopavzalnih ženskah z metastatsko boleznijo, pozitivno glede hormonskih receptorjev, ki trenutno niso namenjene za kemoterapijo. Bolnice v registracijski študiji predhodno niso bile zdravljene s trastuzumabom ali zaviralcem aromataze (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Podatkov o učinkovitosti te kombinacije v primerjavi s kombinacijo trastuzumaba in zaviralca aromataze pri tej populaciji bolnic ni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Tyverb sme uvesti le zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo protitumorskih zdravil.

Tumorji s prekomerno ekspresijo HER2 (ErbB2) so opredeljeni z IHC3+ ali IHC2+ in amplifikacijo gena ali amplifikacijo gena samo. Status HER2 je treba ugotoviti z uporabo zanesljivih in uveljavljenih metod.

Odmerjanje

Odmerjanje kombinacije Tyverb/kapecitabin

Priporočeni odmerek zdravila Tyverb je 1.250 mg (to je pet tablet) enkrat na dan neprekinjeno.

Priporočeni odmerek kapecitabina je 2.000 mg/m²/dan v dveh odmerkih vsakih 12 ur na 1.-14. dan 21-dnevnega cikla (glejte poglavje 5.1). Kapecitabin je treba jemati skupaj s hrano ali v 30 minutah po

obroku. Glejte celotno informacijo za predpisovanje kapecitabina.

Odmerjanje kombinacije Tyverb/trastuzumab

Priporočeni odmerek je 1.000 mg zdravila Tyverb (tj. štiri tablete) enkrat na dan, neprekinjeno.

Priporočeni odmerek trastuzumaba je 4 mg/kg, uporabljen kot intravenski polnilni odmerek, ki mu sledi 2 mg/kg intravensko vsak teden (glejte poglavje 5.1). Glejte celotne informacije za predpisovanje trastuzumaba.

Odmerjanje kombinacije Tyverb/zaviralec aromataze

Priporočeni odmerek je 1.500 mg zdravila Tyverb (tj. šest tablet) enkrat na dan, neprekinjeno.

Za podrobnosti o odmerjanju sočasno uporabljenega zaviralca aromataze glejte celotno informacijo za njegovo predpisovanje.

Odložitev zdravljenja in zmanjšanje odmerka

Srčni dogodki

Zdravljenje z zdravilom Tyverb je treba prekiniti pri bolnikih s simptomi, povezanimi z zmanjšanjem iztisnega deleža levega prekata (LVEF; "*left ventricular ejection fraction*") stopnje 3 ali večje po enotnih merilih neželenih dogodkov (NCI CTCAE; "*National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event*") ali če se vrednost LVEF zmanjša pod sprejemljivo spodnjo mejo normalne vrednosti (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje z zdravilom Tyverb se lahko ponovno uvede v zmanjšanem odmerku (750 mg/dan, če je uporabljen s trastuzumabom, 1.000 mg/dan, če je uporabljen s kapecitabinom, ali 1.250 mg/dan, če je uporabljen z zaviralcem aromataze) po najmanj 2 tednih, če se vrednost LVEF normalizira in bolnik nima simptomov.

Intersticijska pljučna bolezen / pnevmonitis

Zdravljenje z zdravilom Tyverb je treba prekiniti pri bolnikih, ki imajo pljučne simptome stopnje 3 ali večje po NCI CTCAE (glejte poglavje 4.4).

Driska

Zdravilo Tyverb je treba nehati uporabljati pri bolnikih z drisko stopnje 3 po NCI CTCAE ali z drisko stopnje 1 ali 2 in zapletajočimi dejavniki (zmernimi do hudimi krči v trebuhu, navzeo ali bruhanjem stopnje 2 ali več po NCI CTCAE, zmanjšanim stanjem zmogljivosti, zvišano telesno temperaturo, sepsa, nevtropenijo, manifestno krvavitvijo ali dehidracijo) (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Ko se driska zmanjša na stopnjo 1 ali manj, je mogoče zdravilo Tyverb znova uvesti v nižjem odmerku (znižanje s 1.000 mg/dan na 750 mg/dan, s 1.250 mg/dan na 1.000 mg/dan ali s 1.500 mg/dan na 1.250 mg/dan). Uporabo zdravila Tyverb je treba za stalno prekiniti pri bolnikih, ki imajo drisko stopnje 4 po NCI CTCAE.

Drugi toksični učinki

Zdravljenje z zdravilom Tyverb je treba ukiniti ali prekiniti, če se pri bolniku pojavijo toksični učinki stopnje 2 ali večje po NCI CTCAE.

Ko se znaki toksičnosti izboljšajo na stopnjo 1 ali manjšo, se lahko zdravljenje ponovno uvede, in sicer v odmerku 1.000 mg/dan, če je uporabljen s trastuzumabom, 1.250 mg/dan, če je zdravilo uporabljeno s kapecitabinom, 1.500 mg/dan, če je uporabljeno z zaviralcem aromataze. Če se toksični učinki ponovijo, je treba zdravljenje ponovno uvesti v nižjem odmerku (750 mg/dan, če je uporabljen s trastuzumabom, 1.000 mg/dan, če je uporabljen s kapecitabinom, ali 1.250 mg/dan, če je uporabljen z zaviralcem aromataze).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic svetujemo previdnost, saj pri tej skupini bolnikov nimamo izkušenj z uporabo zdravila Tyverb (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Če so spremembe v delovanju jeter hude, je treba zdravljenje z zdravilom Tyverb prekiniti. Pri takšnih bolnikih se zdravljenje z zdravilom Tyverb ne sme več uvesti (glejte poglavje 4.4).

Pri zdravljenju bolnikov z zmerno do hudo okvaro jeter je potrebna previdnost, saj obstaja možnost večje izpostavljenosti zdravilu. Zaradi nezadostnih podatkov pri bolnikih z okvaro jeter priporočil za prilagoditev odmerka ne moremo podati (glejte poglavje 5.2).

Starostniki

Podatkov o uporabi kombinacij Tyverb/kapecitabin in Tyverb/trastuzumab pri bolnikih, starih ≥ 65 let, je malo.

V klinični študiji III. faze, v kateri so raziskovali zdravilo Tyverb v kombinaciji z letrozolom, je bilo 44 % celotnega števila bolnikov z metastatskim rakom dojke, pozitivnim glede hormonskih receptorjev (celotna populacija, $n = 642$), starih ≥ 65 let. V celoti niso ugotovili razlik v učinkovitosti in varnosti kombinacije zdravila Tyverb in letrozola pri teh bolnikih v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 65 let.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tyverb pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Tyverb je za peroralno uporabo.

Dnevnega odmerka zdravila Tyverb se ne sme deliti. Zdravilo Tyverb je treba jemati vsaj eno uro pred ali vsaj eno uro po obroku ali prigrizku. Zaradi zmanjšanja variabilnosti pri posameznem bolniku je treba jemanje zdravila Tyverb standardizirati glede na obrok hrane, na primer tako, da ga bolnik vedno jemlje pred obrokom (za podatke o absorpciji glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Izpuščenih odmerkov se ne sme nadomeščati. Bolnik mora zdravljenje nadaljevati z naslednjim predvidenim dnevnim odmerkom (glejte poglavje 4.9).

Za pomembne podrobnosti o sočasno uporabljenih zdravilih (vključno s podatki o njihovem odmerjanju, tudi o morebitnem zmanjšanju odmerka, kontraindikacijah in podatkih o varnosti) je treba upoštevati celotna navodila za predpisovanje teh zdravil.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Podatki so pokazali, da je zdravilo Tyverb v kombinaciji s kemoterapijo manj učinkovito kot trastuzumab v kombinaciji s kemoterapijo.

Kardiotoksičnost

Pri uporabi lapatiniba so poročali o zmanjšanju LVEF; "*left ventricular ejection fraction*" (glejte poglavje 4.8). Lapatiniba niso ocenjevali pri bolnikih s simptomatskim srčnim popuščanjem. Pri bolnikih s stanji, ki lahko okvarijo funkcijo levega prekata, je treba zdravilo Tyverb uporabljati previdno (vključno s sočasno uporabo potencialno kardiotoksičnih zdravil). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tyverb je treba pri vsakem bolniku oceniti delovanje srca, tudi vrednost LVEF, in se prepričati, da je izhodiščna vrednost LVEF znotraj normalnih vrednosti. Vrednost LVEF je treba spremljati tudi med zdravljenjem z zdravilom Tyverb in tako zagotoviti, da se vrednost ne zmanjša pod sprejemljivo vrednost (glejte poglavje 4.2). Zmanjšanje LVEF je v nekaterih primerih lahko hudo in povzroči srčno popuščanje. Opisani so bili smrtni primeri, vzrok smrti pa ni zanesljivo ugotovljen. V študijah, izvedenih v programu kliničnega razvoja lapatiniba, so bili dogodki na srcu (vključno z zmanjšanjem LVEF) opisani pri približno 1 % bolnikov. Simptomatsko zmanjšanje LVEF so opazili pri približno 0,3 % bolnikov, ki so prejeli lapatinib. V ključni študiji je bila incidenca dogodkov na srcu (vključno z zmanjšanjem LVEF) pri uporabi lapatiniba v kombinaciji s trastuzumabom v primeru metastaz višja (7 %) v primerjavi z lapatinibom samim (2 %).

V za to namenjeni, s placebom kontrolirani navzkrižni študiji pri bolnikih z napredujočimi solidnimi tumorji so dokazali od koncentracije odvisno podaljšanje intervala QTc.

Previdnost je potrebna v primeru uporabe zdravila Tyverb pri bolnikih s stanji ali boleznimi, ki bi lahko podaljšale interval QTc (med takšnimi so hipokaliemija, hipomagneziemija in sindrom prirojenega podaljšanja intervala QT), pri sočasni uporabi drugih zdravil, ki podaljšujejo interval QT ali pri stanjih, ki povečujejo izpostavljenost lapatinibu, kot je sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4. Hipokaliemijo ali hipomagneziemijo je treba korigirati pred zdravljenjem. Pred začetkom in en do dva tedna po začetku zdravljenja z zdravilom Tyverb je treba kontrolirati elektrokardiogram in opraviti merjenje intervala QT. O kontroli elektrokardiograma je treba razmisliti tudi v primerih, ko je to klinično indicirano, npr. po uvedbi sočasnega zdravljenja, ki lahko vpliva na interval QT ali pri katerem lahko pride do medsebojnega delovanja z lapatinibom.

Intersticijska bolezen pljuč in pnevmonitis

Pri uporabi lapatiniba so poročali o toksičnih učinkih na pljuča, vključno z intersticijsko pljučno boleznijo in pnevmonitisom (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzirati glede pojava pljučne toksičnosti (dispneja, kašelj, vročica); zdravljenje je treba prekiniti pri bolnikih, ki se jim pojavijo simptomi stopnje 3 ali več po NCI CTCAE. Pljučni toksični učinki so lahko hudi in povzročijo respiratorno insuficienco. Opisani so bili smrtni primeri, vzrok smrti pa ni zanesljivo ugotovljen.

Hepatotoksičnost

Pri uporabi zdravila Tyverb so poročali o pojavi hepatotoksičnosti, ki je v redkih primerih lahko usodna. Hepatotoksičnost se lahko pojavi nekaj dni do nekaj mesecev po začetku zdravljenja. Na začetku zdravljenja je treba bolnike seznaniti z možnostjo hepatotoksičnih učinkov. Pred uvedbo zdravljenja z lapatinibom je treba ovrednotiti delovanje jeter (transaminaze, bilirubin in alkalna fosfataza). Med zdravljenjem je treba te preiskave opravljati enkrat na mesec oziroma v skladu s klinično presojo. Če so spremembe v delovanju jeter hude, je treba zdravljenje z zdravilom Tyverb prekiniti. Pri takšnih bolnikih se zdravljenje z zdravilom Tyverb ne sme več uvesti. Bolniki-nosilci HLA-alelov DQA1*02:01 in DRB1*07:01 imajo večje tveganje za hepatotoksičnost, povezano z zdravilom Tyverb. V velikem randomiziranem kliničnem preskušanju monoterapije z zdravilom Tyverb (n = 1.194) je bila celotna kumulativna pogostnost hude okvare jeter (ALT > 5-kratna zgornja normalna meja, stopnje 3 po NCI CTCAE) po 1 letu zdravljenja 2,8 %. Kumulativna pogostnost je bila pri nosilcih alelov DQA1*02:01 in DRB1*07:01 10,3 % in pri nenosilcih 0,5 %. Nosilci tveganih HLA-alelov so pogosti (od 15 do 25 %) v belski, azijski, afriški in hispanski populaciji, manj (1 %) pa v japonski populaciji.

Pri predpisovanju zdravila Tyverb bolnikom z zmerno ali hudo okvaro jeter in bolnikom s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Driska

Pri zdravljenju z zdravilom Tyverb so poročali o pojavu driske, vključno s hudo drisko (glejte poglavje 4.8). Driska je lahko smrtno nevarna, če jo spremljajo dehidracija, insuficienca ledvic, nevtropenija in/ali neravnovesje elektrolitov; opisani so bili primeri s smrtnim izidom. Driska se po navadi pojavi zgodaj med zdravljenjem z zdravilom Tyverb; pri skoraj polovici teh bolnikov z drisko se je prvič pojavila v 6 dneh. Po navadi traja od 4 do 5 dni. Driska, ki jo povzroči zdravilo Tyverb, je po navadi nizke stopnje; huda driska stopnje 3 po NCI CTCAE se je pojavila pri < 10 % bolnikov, huda driska stopnje 4 pa pri < 1 % bolnikov. Na začetku zdravljenja je treba ugotoviti bolnikov ritem odvajanja in morebitne simptome (npr. zvišano telesno temperaturo, krčevite bolečine, navzeo, bruhanje, omotičnost ali žejo): to omogoča odkritje sprememb med zdravljenjem in pomaga prepoznati osebe, ki imajo večje tveganje driske. Bolnikom je treba naročiti, naj takoj sporočijo kakršnekoli spremembe v ritmu odvajanja. V potencialno hudih primerih driske pride v poštev določitev števila nevtrofilcev in merjenje telesne temperature. Pomembno je proaktivno zdravljenje driske z antidiaroi. V hudih primerih driske bo morda potrebno peroralno ali intravensko dajanje elektrolitov in tekočin, uporaba antibiotikov, npr. fluorokinolonov (zlasti če driska traja več kot 24 ur, če ima bolnik zvišano telesno temperaturo ali nevtropenijo stopnje 3 ali 4), ter prekinitve ali ukinitve zdravljenja z zdravilom Tyverb (glejte poglavje 4.2 – Odložitev zdravljenja in zmanjšanje odmerka – Driska).

Resne kožne reakcije

Med uporabo zdravila Tyverb so poročali o resnih kožnih reakcijah. V primeru suma na multiformni eritem ali na smrtno nevarne reakcije, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza (npr. napredujoč kožni izpuščaj, pogosto z mehurji ali lezijami sluznice), je treba zdravljenje z zdravilom Tyverb prekiniti.

Sočasno zdravljenje z zaviralci ali induktorji CYP3A4

Zaradi tveganja za manjšo izpostavljenost lapatinibu se je treba izogibati sočasnemu zdravljenju z induktorji CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Zaradi tveganja za večjo izpostavljenost lapatinibu se je treba izogibati sočasnemu zdravljenju z močnimi zaviralci CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Med zdravljenjem z zdravilom Tyverb bolnik ne sme uživati soka grenivke (glejte poglavje 4.5).

Sočasni uporabi zdravila Tyverb skupaj s peroralnimi zdravili z ozkim terapevtskim oknom, ki so substrati za CYP3A4 in/ali CYP2C8, se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Sočasnemu zdravljenju z učinkovinami, ki zvišujejo pH vrednost želodčnega soka se je treba izogibati, saj se lahko zmanjšata topnost in absorpcija lapatiniba (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Tyverb vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv drugih zdravil na lapatinib

Lapatinib se v glavnem presnavlja s CYP3A (glejte poglavje 5.2).

Pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli ketokonazol, močan zaviralec CYP3A4, v odmerku 200 mg dvakrat na dan 7 dni, se je sistemska izpostavljenost lapatinibu (100 mg na dan) povečala za približno 3,6-krat, razpolovni čas pa podaljšal za 1,7-krat. Sočasni uporabi zdravila Tyverb in močnih zaviralcev

CYP3A4 (npr. ritonavir, sakvinavir, telitromicin, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, nefazodon) se je treba izogibati. Pri sočasni uporabi zdravila Tyverb in zmernih zaviralcev CYP3A4 je potrebna previdnost. Skrbno je treba nadzirati morebiten pojav kliničnih neželenih učinkov.

Pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli karbamazepin, induktor CYP3A4, v odmerku 100 mg dvakrat na dan 3 dni in 200 mg dvakrat na dan 17 dni, se je sistemska izpostavljenost lapatinibu zmanjšala za približno 72 %. Sočasni uporabi zdravila Tyverb in znanih induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenitoin ali *Hypericum perforatum* [šentjanževka]) se je treba izogibati.

Lapatinib je substrat za transportna proteina Pgp in BCRP. Zaviralci (ketokonazol, itraconazol, kinidin, verapamil, ciklosporin in eritromicin) in induktorji (rifampicin in šentjanževka) teh proteinov lahko spremenijo izpostavljenost in/ali porazdelitev lapatiniba (glejte poglavje 5.2).

Topnost lapatiniba je odvisna od pH. Sočasnemu zdravljenju z učinkovinami, ki zvišujejo pH vrednost želodčnega soka, se je treba izogibati, saj se lahko zmanjšata topnost in absorpcija lapatiniba. Predhodno zdravljenje z inhibitorjem protonske črpalke (esomeprazol) zmanjša izpostavljenost lapatinibu za povprečno 27 % (od 6 % do 49 %). Ta učinek se zmanjšuje z višanjem starosti od približno 40 do 60 let.

Vpliv lapatiniba na druga zdravila

Lapatinib *in vitro* pri klinično pomembnih koncentracijah zavira CYP3A4. Sočasna uporaba zdravila Tyverb s peroralnim midazolamom je povečala AUC midazolama za približno 45 %. AUC se ni klinično pomembno povečala, če je bil midazolam uporabljen intravensko. Sočasni uporabi zdravila Tyverb s peroralnimi zdravili z ozkim terapevtskim oknom, ki so substrati za CYP3A4 (npr. cisaprid, pimoizid in kinidin), se je treba izogibati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Lapatinib *in vitro* pri klinično pomembnih koncentracijah zavira CYP2C8. Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila Tyverb in zdravil z ozkim terapevtskim oknom, ki so substrati CYP2C8 (npr. repaglinid) (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Sočasna uporaba lapatiniba in intravenskega paklitaksela je zaradi zavrtja CYP2C8 in/ali Pgp z lapatinibom povečala izpostavljenost paklitakselu za 23 %. Med uporabo te kombinacije so v kliničnih študijah opažali večjo incidenco in izrazitost driske in nevtropenije. Ob sočasni uporabi lapatiniba in paklitaksela je potrebna previdnost.

Sočasna uporaba lapatiniba z intravensko uporabljenim docetakselom ni bistveno vplivala na AUC ali C_{max} ene ali druge učinkovine. Povečalo pa se je pojavljanje nevtropenije zaradi docetaksela.

Sočasna uporaba zdravila Tyverb z irinotekanom (uporabljenim kot del sheme FOLFIRI) je za približno 40 % povečala AUC SN-38, aktivnega presnovka irinotekana. Natančen mehanizem tega medsebojnega delovanja ni znan, domnevno pa je posledica zavrtja ene ali več transportnih beljakovin z lapatinibom. Ob sočasni uporabi zdravila Tyverb z irinotekanom je treba natančno kontrolirati neželene učinke in morebiti zmanjšati odmerek irinotekana.

Lapatinib *in vitro* pri klinično pomembnih koncentracijah zavira transportno beljakovino Pgp. Sočasna uporaba lapatiniba in peroralnega digoksina je povečala AUC digoksina za približno 80 %. Previdnost je potrebna v primeru sočasne uporabe lapatiniba in zdravil z ozkim terapevtskim oknom, ki so substrati Pgp; razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka substrata Pgp.

Lapatinib *in vitro* zavira transportne proteine BCRP in OATP1B1. Kliničnega pomena tega učinka niso ovrednotili. Vpliva lapatiniba na farmakokinetiko substratov za BCRP (npr. topotekan) in OATP1B1 (npr. rosuvastatin) ni mogoče izključiti (glejte poglavje 5.2).

Pri sočasni uporabi zdravila Tyverb in kapecitabina, letrozola ali trastuzumaba se farmakokinetika teh zdravil (ali presnovkov kapecitabina) ali lapatiniba ni pomembneje spremenila.

Interakcije s hrano in pijačo

Biološka uporabnost lapatiniba se pri uporabi skupaj s hrano poveča približno do 4-krat, odvisno od npr. vsebnosti maščob v obroku. Poleg tega je, odvisno od vrste hrane, biološka uporabnost približno 2- do 3-krat večja pri uporabi lapatiniba 1 uro po jedi v primerjavi z uporabo lapatiniba 1 uro pred prvim dnevnim obrokom (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Sok grenivke lahko zavre CYP3A4 v črevesni steni in poveča biološko uporabnost lapatiniba, zato se mu je med zdravljenjem z zdravilom Tyverb treba izogibati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, da naj za preprečitev nosečnosti med zdravljenjem z zdravilom Tyverb in še najmanj 5 dni po zaužitju zadnjega odmerka zdravila uporabljajo ustrezno kontracepcijsko metodo.

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila Tyverb pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Zdravila Tyverb ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Varnost uporabe zdravila Tyverb med dojenjem ni bila dokazana. Ni znano, če se lapatinib izloča z materinim mlekom. Pri podganjih mladičih, ki so bili med dojenjem izpostavljeni lapatinibu, so poročali o zaostanku v rasti. Med zdravljenjem z zdravilom Tyverb mora ženska prenehati z dojenjem in ne sme dojeti še najmanj 5 dni po zaužitju zadnjega odmerka zdravila.

Plodnost

O uporabi zdravila Tyverb pri ženskah v rodni dobi ni dovolj podatkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Tyverb nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Škodljivega vpliva na tovrstne aktivnosti iz farmakologije lapatiniba ni mogoče predvideti. Pri presojanju sposobnosti bolnika za opravila, ki zahtevajo presojo in motorične ter kognitivne sposobnosti, je treba upoštevati tako klinično stanje bolnika kot varnostni profil lapatiniba.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Varnost lapatiniba so vrednotili tako pri samostojnem zdravljenju kot pri uporabi v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki pri različnih vrstah raka pri več kot 20.000 bolnikih, vključno z 198 bolniki, ki so prejeli lapatinib skupaj s kapecitabinom, 149 bolniki, ki so prejeli lapatinib v kombinaciji s trastuzumabom in 654 bolniki, ki so prejeli lapatinib skupaj z letrozolom (glejte poglavje 5.1).

Najpogostejši neželeni učinki (> 25 %) med zdravljenjem z lapatinibom so bili gastrointestinalni učinki (npr. driska, navzea in bruhanje) in izpuščaji. Če je bil lapatinib uporabljen v kombinaciji s kapecitabinom, je bila pogosta (> 25 %) tudi palmarno-plantarna eritrodizesteziya (PPE). Pojavnost PPE je bila v skupinah, ki so prejemale lapatinib v kombinaciji s kapecitabinom, podobna kot v

skupinah, ki so prejemale samo kapecitabin. Driska je bila najpogostejši neželeni učinek, zaradi katerega je bilo treba zdravljenje prekiniti, če je bil lapatinib uporabljen v kombinaciji s kapecitabinom ali letrozolom.

Ni opisano, da bi bili z lapatinibom v kombinaciji s trastuzumabom povezani kakšni dodatni neželeni učinki. Incidenca kardiotsičnih učinkov se je povečala, vendar so bili ti dogodki po naravi in izrazitosti primerljivi tistim, ki so bili opisani v kliničnem programu lapatiniba (glejte poglavje 4.4 - kardiotsičnost). Ti podatki temeljijo na izpostavljenosti tej kombinaciji pri 149 bolnikih v ključnem preskušanju.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

O naslednjih neželenih učinkih so poročali kot vzročno povezanih z lapatinibom samim ali lapatinibom v kombinaciji s kapecitabinom, trastuzumabom ali letrozolom.

Pogostnost je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni imunskega sistema	
Redki	preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo (glejte poglavje 4.3)
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti	anoreksija
Psihiatrične motnje	
Zelo pogosti	nespečnost*
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	glavobol [†]
Pogosti	glavobol*
Srčne bolezni	
Pogosti	zmanjšan iztisni delež levega prekata (glejte poglavje 4.2 - Zmanjšanje odmerka - Srčni dogodki in poglavje 4.4)
Pogostnost neznana	ventrikularne aritmije/ <i>torsades de pointes</i> , podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu**
Žilne bolezni	
Zelo pogosti	vročinski oblivi [†]
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Zelo pogosti	epistaksa [†] , kašelj [†] , dispneja [†]
Občasni	intersticijska bolezen pljuč/pnevmonitis
Pogostnost neznana	pljučna arterijska hipertenzija**
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	driska, ki lahko povzroči dehidracijo (glejte poglavje 4.2 - Odložitev zdravljenja in zmanjšanje odmerka – Drugi toksični učinki in poglavje 4.4), navzea, bruhanje, dispepsija*, stomatitis*, zaprtost*, bolečine v trebuhu*
Pogosti	zaprtost [†]
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogosti	hiperbilirubinemija, hepatotoksičnost (glejte poglavje 4.4)
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti	izpuščaj (vključno z akneiformnim dermatitisom) (glejte poglavje 4.2 - Odložitev zdravljenja in zmanjšanje odmerka – Drugi toksični učinki), suha koža* [†] , palmarno-plantarna eritrodizesteziya*, alopecija [†] , pruritus [†]
Pogosti	bolezni nohtov, vključno s paronihijo, razpoke na koži
Pogostnost neznana	resne kožne reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN)**

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti	bolečina v okončini* [†] , bolečina v hrbtu* [†] , artralgijska [†]
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti	utrujenost, vnetje sluznice*, astenija [†]

* Te neželene učinke so ugotovili, če je bil lapatinib uporabljen v kombinaciji s kapecitabinom.

[†] Te neželene učinke so ugotovili, če je bil lapatinib uporabljen v kombinaciji z letrozolom.

** Neželeni učinki iz spontanov poročil in literature.

Opis izbranih neželenih učinkov

Zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata in podaljšanje intervala QT

O zmanjšanju iztisnega deleža levega prekata (LVEF; "left ventricular ejection fraction") so poročali pri približno 1 % bolnikov, ki so se zdravili z lapatinibom. Zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata je bilo v več kot 70 % primerov asimptomatsko. Po ukinitvi zdravljenja z lapatinibom se je zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata popravilo ali izboljšalo pri več kot 70 % primerov, pri približno 60 % od teh po prenehanju zdravljenja z lapatinibom, pri približno 40 % pa se je zdravljenje z lapatinibom nadaljevalo. Simptomatsko zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata je bilo opaženo pri približno 0,3 % bolnikov, ki so se zdravili lapatinibom v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku. Opaženi neželeni učinki so vključevali dispnejo, srčno popuščanje in palpitacije. V celoti je okrevalo 58 % teh simptomatskih bolnikov. O zmanjšanju iztisnega deleža levega prekata so poročali pri 2,5 % bolnikov, ki so prejeli lapatinib v kombinaciji s kapecitabinom, v primerjavi z 1,0 % bolnikov, ki so prejeli samo kapecitabin. O zmanjšanju LVEF so poročali pri 3,1 % bolnikov, ki so prejeli lapatinib v kombinaciji z letrozolom, in pri 1,3 % bolnikov, ki so prejeli letrozol in placebo. O zmanjšanju LVEF so poročali pri 6,7 % bolnikov, ki so prejeli lapatinib v kombinaciji s trastuzumabom, in pri 2,1 % bolnikov, ki so prejeli samo lapatinib.

V študiji intervala QT pri bolnikih z napredovalimi solidnimi tumorji so opazili od koncentracije odvisno podaljšanje intervala QTcF (z največjo povprečno vrednostjo $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 8,75 ms; 90-odstoten IZ: 4,08; 13,42) (glejte poglavje 4.4).

Driska

Driska se je pojavila pri približno 65 % bolnikov, ki so prejeli lapatinib v kombinaciji s kapecitabinom, pri 64 % bolnikov, ki so prejeli lapatinib v kombinaciji z letrozolom in pri 62 % bolnikov, ki so prejeli lapatinib v kombinaciji s trastuzumabom. Večina primerov driske je bila stopnje 1 ali 2 in zdravljenja z lapatinibom ni bilo treba prekiniti. Driska se je dobro odzvala na proaktivno zdravljenje (glejte poglavje 4.4). Vendar je bilo opisanih nekaj primerov akutne odpovedi ledvic po hudi dehidraciji zaradi driske.

Izpuščaj

Izpuščaj se je pojavil pri približno 28 % bolnikov, ki so prejeli lapatinib v kombinaciji s kapecitabinom, pri 45 % bolnikov, ki so prejeli lapatinib v kombinaciji z letrozolom in pri 23 % bolnikov, ki so prejeli lapatinib v kombinaciji s trastuzumabom. Izpuščaj je bil običajno blažji in zdravljenja z lapatinibom ni bilo treba prekiniti. Zdravniki, ki predpisujejo to zdravilo, morajo pregled kože opraviti pred zdravljenjem in ga izvajati redno med zdravljenjem. Bolnikom, ki se jim pojavijo kožne reakcije, je treba naročiti, naj se ne izpostavljajo sončni svetlobi in naj uporabljajo širokospektralna sredstva za zaščito pred soncem z zaščitnim faktorjem (SPF) ≥ 30 . Če se pojavi kožna reakcija, je treba na vsakem pregledu opraviti celoten klinični pregled, dokler ne preteče en mesec od izginotja takšne reakcije. Bolnike z obsežnimi ali perzistirajočimi kožnimi reakcijami je treba napotiti k dermatologu.

Hepatotoksičnost

Tveganje za hepatotoksičnost, povzročeno z lapatinibom, je povezano s prisotnostjo HLA-alelov DQA1*02:01 in DRB1*07:01 (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega antidota za zaviranje EGFR (ErbB1) in/ali HER2 (ErbB2) tirozinske fosforilacije ni. V kliničnih študijah je bil največji peroralni dnevni odmerek lapatiniba 1.800 mg enkrat na dan.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Tyverb, so poročali o asimptomatskih in simptomatskih primerih prevelikega odmerjanja. Med simptomi pri bolnikih, ki so vzeli do 5.000 mg lapatiniba, so bili znani učinki, ki spremljajo lapatinib (glejte poglavje 4.8), in v nekaterih primerih občutljivo lasišče in/ali vnetje sluznic. Pri enem samem bolniku, ki je vzel 9.000 mg zdravila Tyverb, so zabeležili tudi sinusno tahikardijo (sicer normalnim EKG).

Lapatinib se preko ledvic ne izloča v pomembnejšem obsegu in se v veliki meri veže na plazemske proteine, zato je malo verjetno, da bi se lapatinib pri hemodializi hitreje izločil iz telesa.

Nadaljnje ukrepanje mora potekati, kot je klinično indicirano ali kot priporoča nacionalni Center za zastrupitve, kjer je ta na voljo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci tirozin kinaze receptorja za humani epidermalni rastni faktor 2 (HER2), oznaka ATC: L01EH01.

Mehanizem delovanja

Lapatinib, 4-anilinokinazolin, je zaviralec znotrajceličnih tirozin-kinaznih domen EGFR (ErbB1) in HER2(ErbB2) receptorjev (ocenjeni vrednosti K_i^{app} 3 nM in 13 nM) s počasnim sproščanjem s teh receptorjev (razpolovni čas daljši ali enak 300 minutam). Lapatinib *in vitro* ter na različnih živalskih modelih zavira z ErbB povzročeno rast tumorskih celic.

Kombinacija lapatiniba in trastuzumaba lahko učinkuje preko komplementarnih mehanizmov delovanja, lahko pa učinkuje tudi na neprekrivajoče se mehanizme odpornosti. Zaviralni učinek lapatiniba na rast so proučevali na s trastuzumabom tretiranih celičnih linijah. Lapatinib je ohranil pomembno delovanje proti celičnim linijam raka dojke z amplifikacijo gena HER2, izbranim za dolgotrajno rast v mediju s trastuzumabom *in vitro*, ter je pri teh celičnih linijah deloval sinergistično v kombinaciji s trastuzumabom.

Kombinirano zdravljenje z zdravilom Tyverb in kapecitabinom

Učinkovitost in varnost zdravila Tyverb v kombinaciji s kapecitabinom pri bolnikih z rakom dojke z dobro telesno zmogljivostjo so vrednotili z randomizirano študijo III. faze. Bolniki, ki so bili primerni za vključitev, so imeli čezmerno ekspresijo HER2, lokalno napredovali ali metastatski rak dojke, ki je napredoval po predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo taksane, antracikline in trastuzumab. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tyverb je bila pri vseh bolnikih ovrednotena vrednost LVEF (ehokardiografsko [Echo] ali s preiskavo multiplo prožene angiografije [MUGA]) in izhodiščna vrednost LVEF v mejah normalne vrednosti. V kliničnih študijah so vrednost LVEF nadzirali v približno osem tedenskih intervalih med zdravljenjem z zdravilom Tyverb, da so zagotovili, da se vrednost ni zmanjšala pod spodnjo mejo normalne vrednosti. Večina primerov zmanjšanja vrednosti LVEF (večje od 60 % dogodkov) je bilo opaženih med prvimi devetimi tedni zdravljenja, podatkov za dolgotrajno izpostavljenost je malo.

Bolniki so bili randomizirani tako, da so prejeli bodisi zdravilo Tyverb v odmerku 1.250 mg enkrat na dan (neprekinjeno) in kapecitabin (2.000 mg/m²/dan od 1. do 14. dne 21-dnevnega ciklusa) ali pa samo kapecitabin (2.500 mg/m²/dan na 1.-14. dan 21-dnevnega ciklusa). Primarni opazovani dogodek je bil čas do napredovanja bolezni (TTP - *time to progression*). Oceno so naredili študijski raziskovalci in neodvisna komisija, ki ni vedela za potek zdravljenja. Študija je bila prekinjena na osnovi rezultatov vnaprej določene začasne analize, ki je pokazala izboljšanje časa do progresije pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Tyverb in kapecitabin. Med časom vmesne analize in koncem vključevanja je bilo v študijo vključenih še nadaljnjih 75 bolnikov. Analiza podatkov, ki so jo naredili raziskovalci, je predstavljena v tabeli 1.

Preglednica 1 Podatki o času do napredovanja iz študije EGF100151 (Tyverb/kapecitabin)

	Ocena raziskovalcev	
	Tyverb (1.250 mg/dan) + kapecitabin (2.000 mg/m²/dan, od 1. do 14. dne 21-dnevnega ciklusa)	kapecitabin (2.500 mg/m²/dan, od 1. do 14. dne 21-dnevnega ciklusa)
	(N = 198)	(N = 201)
Število TTP dogodkov	121	126
Mediana vrednost TTP, tedni	23,9	18,3
Razmerje tveganj	0,72	
(95 % interval zaupanja)	(0,56; 0,92)	
p vrednost	0,008	

Neodvisna ocena podatkov je tudi pokazala, da je zdravilo Tyverb pri uporabi v kombinaciji s kapecitabinom pomembno podaljšal čas do progresije (razmerje tveganj 0,57 [95 % interval zaupanja 0,43; 0,77] p=0,0001) v primerjavi s kapecitabinom samim.

Rezultati dopolnjene analize podatkov o celotnem preživetju do 28. septembra 2007 so prikazani v tabeli 2.

Preglednica 2 Podatki o celotnem preživetju iz študije EGF100151 (Tyverb/kapecitabin)

	Tyverb (1.250 mg/dan) + kapecitabin (2.000 mg/m²/dan, od 1. do 14. dne 21-dnevnega ciklusa)	kapecitabin (2.500 mg/m²/dan, od 1. do 14. dne 21-dnevnega ciklusa)
	(N = 207)	(N = 201)
Število oseb s smrtnim izidom	148	154
Mediana vrednost celotnega preživetja, tedni	74,0	65,9
Razmerje tveganj	0,9	
(95 % interval zaupanja)	(0,71; 1,12)	
p vrednost	0,3	

V skupini s kombiniranim zdravljenjem je bolezen napredovala v centralno živčevje pri 4 bolnikih (2 %) v primerjavi s 13 bolniki (6 %) v skupini, ki je prejela samo kapecitabin.

Na voljo so podatki o učinkovitosti in varnosti zdravila Tyverb v kombinaciji s kapecitabinom v primerjavi s trastuzumabom v kombinaciji s kapecitabinom. Randomizirana študija III. faze (EGF111438) (n=540) je primerjala učinek obeh shem na incidenco osrednjega živčevja kot mesta prvega relapsa pri ženskah z metastatskim rakom dojke s čezmerno ekspresijo HER2. Bolnike so randomizirali bodisi na zdravilo Tyverb v odmerku 1250 mg enkrat na dan (stalno) v kombinaciji s kapecitabinom (2000 mg/m²/dan od 1. do 14. dne 21-dnevnega ciklusa) ali na trastuzumab (polnilni odmerki 8 mg/kg in nato 6 mg/kg v infuzijah na 3 tedne) v kombinaciji s kapecitabinom (2500 mg/m²/dan od 1. do 14. dne 21-dnevnega ciklusa). Randomizacija je bila stratificirana po predhodnem zdravljenju s trastuzumabom in številom predhodnih zdravljenj zaradi metastatske bolezni. Študijo so ustavili, ko je vmesna analiza (n=475) pokazala majhno incidenco dogodkov na osrednjem živčevju in superiorno učinkovitost v kraku s kombinacijo trastuzumaba in kapecitabina glede preživetja brez napredovanja in celotnega preživetja (glejte rezultate končne analize v preglednici 3).

V kraku s kombinacijo zdravila Tyverb in kapecitabina je bilo osrednje živčevje mesto prvega napredovanja pri 8 bolnicah (3,2 %), v kraku s kombinacijo trastuzumaba in kapecitabina pa pri 12 bolnicah (4,8 %).

Vpliv lapatiniba na metastaze v osrednjem živčevju

Kar zadeva objektivne izide, je bila aktivnost lapatiniba pri zdravljenju že nastalih metastaz v osrednjem živčevju zmerna. Za preprečevanje metastaz v osrednjem živčevju pri metastatskem in zgodnjem raku dojke je bila ugotovljena omejena aktivnost.

Preglednica 3 Analize preživetja brez napredovanja (PFS–*progression-free survival*) po oceni raziskovalca in analize celotnega preživetja (OS–*overall survival*)

	PFS po oceni raziskovalca		Celotno preživetje	
	Tyverb (1.250 mg/dan) + kapecitabin (2.000 mg/m ² /dan, od 1. do 14. dne 21-dnevnega ciklusa)	Trastuzumab (polnilni odmerek 8 mg/kg, nato 6 mg/kg v infuzijah na 3 tedne) + kapecitabin (2.500 mg/m ² /dan, od 1. do 14. dne 21-dnevnega ciklusa)	Tyverb (1.250 mg/dan) + kapecitabin (2.000 mg/m ² /dan, od 1. do 14. dne 21-dnevnega ciklusa)	Trastuzumab (polnilni odmerek 8 mg/kg, nato 6 mg/kg v infuzijah na 3 tedne) + kapecitabin (2.500 mg/m ² /dan, od 1. do 14. dne 21-dnevnega ciklusa)
Populacija ZNZ				
N	271	269	271	269
Število (%) z dogodkom ¹	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
Kaplan-Meierjeva ocena, meseci ^a				
Mediana (95 % IZ)	6,6 (5,7; 8,1)	8,0 (6,1; 8,9)	22,7 (19,5; -)	27,3 (23,7; -)
Stratificirano razmerje ogroženosti ^b				
ROg (95 % IZ)	1,30 (1,04; 1,64)		1,34 (0,95; 1,90)	
Vrednost p	0,021		0,095	
Bolniki, ki so predhodno prejeli trastuzumab*				
N	167	159	167	159
Število (%) z dogodkom ¹	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Mediana (95 % IZ)	6,6 (5,7; 8,3)	6,1 (5,7; 8,0)	22,7 (20,1;-)	27,3 (22,5; 33,6)
ROg (95 % IZ)	1,13 (0,85; 1,50)		1,18 (0,76; 1,83)	

Bolniki, ki predhodno niso prejeli trastuzumaba*				
N	104	110	104	110
Število (%) z dogodkom ¹	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Mediana (95 % IZ)	6,3 (5,6; 8,1)	10,9 (8,3; 15,0)	ND ² (14,6; -)	ND ² (21,6; -)
ROg (95 % IZ)	1,70 (1,15; 2,50)		1,67 (0,94; 2,96)	
IZ = interval zaupanja ZNZ = z namenom zdravljenja ROg = razmerje ogroženosti a. Preživetje brez napredovanja (PFS) je bilo opredeljeno kot čas od randomizacije do najzgodnejšega datuma napredovanja bolezni ali smrti zaradi kakršnega koli vzroka ali pa do datuma krnjenja. b. Pikova ocena razmerja ogroženosti terapije < 1 kaže manjše tveganje s kombinacijo Tyverba in kapecitabina kot s kombinacijo trastuzumaba in kapecitabina. 1. Dogodek PFS je "napredovanje" ali "smrt", dogodek OS pa "smrt zaradi kakršnega koli vzroka". 2. ND = mediana ni bila dosežena. * post-hoc analiza				

Kombinirano zdravljenje z zdravilom Tyverb in trastuzumabom

Učinkovitost in varnost lapatiniba v kombinaciji s trastuzumabom pri metastatskem raku dojke so ocenili v randomiziranem preskušanju. Primerne bolnice so bile bolnice z metastatskim rakom dojke stadija IV z amplifikacijo gena ErbB2 (ali čezmerno ekspresijo beljakovine), ki so bile izpostavljene zdravljenju z antraciklini in taksani. Poleg tega so morali raziskovalci, po protokolu, pri bolnicah ugotoviti napredovanje med uporabo zadnje sheme s trastuzumabom pri zdravljenju bolezni z metastazami. Mediano število predhodnih shem s trastuzumabom je bilo tri. Bolnice so randomizirali ali na prejemanje peroralnega lapatiniba 1.000 mg enkrat na dan in trastuzumaba 4 mg/kg, uporabljenega kot intravenski polnilni odmerek, ki mu je sledil odmerek 2 mg/kg intravensko vsak teden (N=148), ali na prejemanje peroralnega lapatiniba 1.500 mg enkrat na dan (N=148). Bolnice, ki jim je bolezen po vsaj 4 tednih monoterapije z lapatinibom objektivno napredovala, so lahko navzkrižno prešle na kombinirano zdravljenje. Od 148 bolnic, ki so prejemale monoterapijo, se jih je 77 (52 %) ob napredovanju bolezni odločilo za kombinirano zdravljenje.

Preživetje brez napredovanja (PFS-progression-free survival) je bilo primarni opazovani dogodek v študiji, delež odziva in celokupno preživetje (OS-overall survival) pa sta bila sekundarna opazovana dogodka. Mediana starost je bila 51 let in 13 % je bilo starih 65 let ali več. Štiriindevetdeset odstotkov (94 %) je bilo belk. Večina bolnic v obeh terapevtskih krakih je imela visceralno bolezen (215 [73 %] vseh bolnic skupaj). Poleg tega je bilo 150 [50 %] bolnic negativnih glede hormonskih receptorjev. Povzetek opazovanih dogodkov učinkovitosti in podatkov o celokupnem preživetju je prikazan v preglednici 4. Preglednica 5 prikazuje tudi analizo rezultatov podskupin po vnaprej opredeljenem stratifikacijskem dejavniku (stanje hormonskih receptorjev).

Preglednica 4 Podatki o preživetju brez napredovanja in celokupnem preživetju (zdravilo Tyverb/trastuzumab)

	Lapatinib + trastuzumab (N=148)	Lapatinib sam (N=148)
Mediano preživetje brez napredovanja¹, tedni (95 % IZ)	12,0 (8,1; 16,0)	8,1 (7,6; 9,0)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,73 (0,57; 0,93)	
Vrednost p	0,008	
Delež odziva, % (95 % IZ)	10,3 (5,9; 16,4)	6,9 (3,4; 12,3)
Umrlih	105	113
Mediano celokupno preživetje¹, meseci (95 % IZ)	14,0 (11,9; 17,2)	9,5 (7,6; 12,0)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,74 (0,57; 0,97)	
Vrednost p	0,026	

PFS = preživetje brez napredovanja, IZ = interval zaupanja.

¹Kaplan-Meierjeve ocene.

Preglednica 5 Povzetek preživetja brez napredovanja (PFS) in celokupnega preživetja (OS) v študijah negativnih hormonskih receptorjev

	Mediano PFS	Mediano OS
Lap+tras	15,4 tedna (8,4; 16,9)	17,2 meseca (13,9; 19,2)
Lap	8,2 tedna (7,4; 9,3)	8,9 meseca (6,7; 11,8)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,73 (0,52; 1,03)	0,62 (0,42; 0,90)

Kombinirano zdravljenje z zdravilom Tyverb in letrozolom

Zdravilo Tyverb so raziskali v kombinaciji z letrozolom za zdravljenje postmenopavzalnih žensk z napredovalim ali metastatskim rakom dojke, pozitivnim glede hormonskih receptorjev (pozitivni estrogenski receptorji [ER] in/ali pozitivni progesteronski receptorji [PgR]).

Študija III. faze (EGF30008) je bila randomizirana, dvojno slepa in kontrolirana s placebom. Študija je zajela bolnice, ki niso bile predhodno zdravljene za metastatsko bolezen.

V populaciji s čezmerno ekspresijo HER2 sta bili vključeni le 2 bolnici, ki sta predhodno prejemale trastuzumab, 2 bolnici sta predhodno prejemale zaviralec aromataze in približno pol bolnic je prejelo tamoksifen.

Bolnice so randomizirali na letrozol 2,5 mg enkrat na dan v kombinaciji z zdravilom Tyverb 1.500 mg enkrat na dan ali na letrozol s placebom. Randomizacija je bila stratificirana po mestu bolezni in po času od prenehanja predhodnega adjuvantnega antiestrogenskega zdravljenja. Receptorski status HER2 je bil retrospektivno določen s testiranjem v centralnem laboratoriju. Od vseh bolnic, randomiziranih na zdravljenje, je 219 bolnic imelo tumorje s čezmerno ekspresijo receptorjev HER2 in to je bila vnaprej določena primarna populacija za analizo učinkovitosti. 952 bolnic je imelo HER2-negativne tumorje, pri 115 bolnicah pa HER2-status tumorja ni bil potrjen (ni bilo vzorca tumorja, ni bilo rezultata preizkusa ali zaradi drugih razlogov).

Pri bolnicah z metastatskim rakom dojke s čezmerno ekspresijo HER2 je bilo preživetje brez napredovanja po raziskovalčevi oceni statistično značilno večje s kombinacijo letrozola in zdravila Tyverb kot s kombinacijo letrozola in placeba. V HER2-negativni populaciji primerjava kombinacije

letrozola in zdravila Tyverb ter letrozola in placeba ni pokazala ugodnega vpliva na preživetje brez napredovanja (glejte tabelo 6).

Preglednica 6 Podatki o preživetju brez napredovanja iz študije EGF30008 (Tyverb/letrozol)

	Populacija s čezmerno ekspresijo HER2		HER2-negativna populacija	
	n = 111	n = 108	n = 478	n = 474
	Tyverb 1500 mg/dan + letrozol 2,5 mg/dan	letrozol 2,5 mg/dan + placebo	Tyverb 1500 mg/dan + letrozol 2,5 mg/dan	letrozol 2,5 mg/dan + placebo
Mediano PBN, tedni (95 % IZ)	35,4 (24,1; 39,4)	13,0 (12,0; 23,7)	59,7 (48,6; 69,7)	58,3 (47,9; 62,0)
Razmerje tveganj	0,71 (0,53; 0,96)		0,90 (0,77; 1,05)	
Vrednost p	0,019		0,188	
Objektivni delež odziva (ODO)	27,9 %	14,8 %	32,6 %	31,6 %
Razmerje obetov	0,4 (0,2; 0,9)		0,9 (0,7; 1,3)	
Vrednost p	0,021		0,26	
Delež klinične koristi (DKK)	47,7 %	28,7 %	58,2 %	31,6 %
Razmerje obetov	0,4 (0,2; 0,8)		1,0 (0,7; 1,2)	
Vrednost p	0,003		0,199	

IZ = interval zaupanja
čezmerna ekspresija HER2 = IHC 3+ in/ali FISH-pozitivni HER2-negativni = IHC 0, 1+ ali 2+ in/ali FISH-negativni
Delež klinične koristi je po definiciji obsegal popoln odziv, delen odziv in ≥ 6 mesecev stabilno bolezen.

Ob času končne analize preživetja brez napredovanja (z medianim časom spremljanja 2,64 leta) podatki o celokupnem preživetju niso bili dozoreli in med zdravljenimi skupinami v HER2-pozitivni populaciji ni bilo značilne razlike; to se med nadaljnjim spremljanjem (mediani čas spremljanja > 7,5 leta, preglednica 7) ni spremenilo.

Preglednica 7 Rezultati celokupnega preživetja (OS - overall survival) v študiji EGF30008 (samo v HER2-pozitivni populaciji)

	Tyverb 1500 mg/dan + letrozol 2,5 mg/dan N = 111	Letrozol 2,5 mg/dan + placebo N = 108
Vnaprej načrtovana analiza celokupnega preživetja (izvedena ob času končne analize preživetja brez napredovanja, 03. junija 2008)		
Mediano spremljanje (leta)	2,64	2,64
Smrti (%)	50 (45)	54 (50)
Razmerje ogroženosti ^a (95 % IZ), vrednost p ^b	0,77 (0,52; 1,14); 0,185	
Končna analiza celokupnega preživetja (post-hoc analiza, 07. avgust 2013)		
Mediano spremljanje (leta)	7,78	7,55
Smrti (%)	86 (77)	78 (72)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ), vrednost p	0,97 (0.07;1.33); 0,848	
Mediane vrednosti iz Kaplan-Meierjeve analize; Razmerje ogroženosti in vrednosti p iz Coxovega regresijskega modela, korigirano za pomembne prognostične dejavnike.		
a. Ocena razmerja ogroženosti zdravljenja, pri čemer < 1 pomeni manjše tveganje z letrozolom 2,5 mg + lapatinibom 1500 mg v primerjavi z letrozolom 2,5 mg + placebom.		
b. Vrednost p iz Coxovega regresijskega modela, stratificirano za mesto bolezni in predhodno anti-adjuvantno zdravljenje ob presejanju.		

Elektrofiziologija srca

Učinek lapatiniba na interval QT so ocenjevali v enojno slepi, s placebom kontrolirani navzkrižni študiji z enim zaporednim zdravljenjem (placebo in aktivno zdravilo) pri bolnikih z napredujočimi solidnimi tumorji (v študiji EGF114271) (n=58). V 4-dnevem obdobju zdravljenja so bolnikom odmerili tri odmerke ustreznega placeba z 12-urnim presledkom, in sicer 1. dan zjutraj in zvečer ter 2. dan zjutraj. Nato so bolniki na isti način prejeli tri odmerke 2.000 mg lapatiniba. Meritve, vključno s snemanjem elektrokardiograma (EKG), in jemanje vzorcev za farmakokinetične analize so opravili ob izhodišču in ob enakih časovnih točkah na 2. in 4. dan.

V populaciji bolnikov, ki so bili primerni za ocenjevanje (n=37), so 10 ur po zaužitju tretjega odmerka 2.000 mg lapatiniba opazili največjo povprečno vrednost $\Delta\Delta QTcF$ 8,75 ms (90-odstotni IZ; 4,08; 13,42). Pri večih časovnih točkah je vrednost $\Delta\Delta QTcF$ presegala mejno vrednost 5 ms, zgornja meja 90-odstotnega IZ pa je presegala mejno vrednost 10 ms. Pri populaciji za oceno farmakodinamike (n=52) so bili rezultati 10 ur po zaužitju tretjega odmerka 2.000 mg lapatiniba podobni kot pri populaciji bolnikov, ki so bili primerni za ocenjevanje (največja vrednost $\Delta\Delta QTcF$ 7,91 ms (90-odstotni IZ; 4,13; 11,68).

Med koncentracijami lapatiniba v plazmi in vrednostmi $\Delta\Delta QTcF$ obstaja pozitivna povezava. Največja srednja koncentracija lapatiniba je bila 3920 (3450 - 4460) ng/ml (geometrična sredina/95-odstotni IZ) in je presegala geometrično sredino C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja in vrednosti 95-odstotnega IZ, ki so jih opazovali pri uporabi zdravila v skladu z odobrenim odmerjanjem. Dodatno povečanje največje izpostavljenosti lapatinibu se pričakuje pri ponavljajočem jemanju lapatiniba s hrano (glejte poglavji 4.2 in 5.2) in pri sočasnem jemanju z močnimi zaviralci CYP3A4. Kadar se lapatinib jemlje v kombinaciji z močnim zaviralcem CYP3A4 se lahko pričakuje podaljšanje QTc intervala za 16,1 ms (12,6 – 20,3 ms), kot je pokazala napoved na osnovi modela (glejte poglavje 4.4).

Vpliv hrane na izpostavljenost lapatinibu

Hrana poveča biološko uporabnost in s tem koncentracijo lapatiniba v plazmi, odvisno od sestave in časa obroka. Uporaba lapatiniba eno uro po obroku povzroči približno 2- do 3-krat večjo sistemsko izpostavljenost v primerjavi z uporabo eno uro pred obrokom (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Tyverb za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju karcinoma dojke (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost lapatiniba po peroralni uporabi ni znana, vendar pa je nepopolna in variabilna (približno 70 % koeficient variacije vrednosti AUC). Serumske koncentracije se pojavijo po srednjem času prilagajanja 0,25 ure (razpon 0 do 1,5 ure). Najvišje plazemske koncentracije ($C_{\max}$) lapatiniba so dosežene približno 4 ure po uporabi. Pri dnevnem odmerku 1.250 mg so geometrijske srednje vrednosti v stanju dinamičnega ravnovesja (koeficient variacije) $C_{\max}$ 2,43 (76 %) µg/ml, vrednosti AUC pa 36,2 (79 %) µg*ur/ml.

Pri uporabi lapatiniba skupaj s hrano se sistemska izpostavljenost lapatinibu poveča. Vrednosti AUC lapatiniba so bile približno 3-krat večje pri uporabi skupaj z obrokom z majhno vsebnostjo maščob (5 % maščobe [500 kalorij]) ($C_{\max}$ približno 2,5-krat večja), pri uporabi skupaj z obrokom, bogatim z maščobami (50 % maščobe [1.000 kalorij]), pa 4-krat večja ($C_{\max}$ približno 3-krat večja) v primerjavi z uporabo na tešče. Na sistemsko izpostavljenost lapatinibu vpliva tudi čas uporabe glede na zaužitje hrane. Če je bil lapatinib uporabljen 1 uro po malo mastnem obroku, je bila povprečna AUC približno 2-krat večja kot v primeru uporabe 1 uro pred malo mastnim zajtrkom; če je bil uporabljen 1 uro po zelo mastnem obroku, pa je bila približno 3-krat večja kot v primeru uporabe 1 uro pred malo mastnim zajtrkom.

Porazdelitev

Lapatinib se v velikem obsegu (več kot 99 %) veže na albumin in alfa-1 kisli glikoprotein. *In vitro* študije kažejo, da je lapatinib substrat za prenašalce BCRP (ABCG1) in p-glikoprotein (ABCB1). *In vitro* je bilo tudi dokazano, da lapatinib pri klinično pomembnih koncentracijah (IC_{50} vrednosti so bile enake 2,3 µg/ml) zavira iznosne "efflux" prenašalce in tudi jetrne vnosne "uptake" prenašalce OATP 1B1. Klinični pomen teh učinkov na farmakokinetiko drugih zdravil ali farmakološko aktivnost drugih protitumorskih zdravil ni znan.

Biotransformacija

Lapatinib se obsežno presnavlja, predvsem s CYP3A4 in CYP3A5, v manjšem obsegu tudi CYP2C19 in CYP2C8 do različnih oksidiranih presnovkov. Nobeden od teh ne predstavlja več kot 14 % odmerka v blatu ali 10 % plazemske koncentracije lapatiniba.

Lapatinib *in vitro* pri klinično pomembnih koncentracijah zavira CYP3A (K_i 0,6 do 2,3 µg/ml) in CYP2C8 (0,3 µg/ml). Lapatinib ni pomembneje zaviral naslednjih encimov v humanih jetrnih mikrosomih: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 in CYP2D6 ali UGT encimov (*in vitro* IC_{50} vrednosti so bile večje ali enake 6,9 µg/ml).

Izločanje

Razpolovni čas lapatiniba, izmerjen po enkratnih odmerkih, se je povečeval s povečevanjem odmerka. Pri dnevnem odmerjanju lapatiniba je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v 6 do 7 dneh, kar kaže učinkovit razpolovni čas 24 ur. Lapatinib se v glavnem izloča s presnovo s CYP3A4/5. K izločanju lahko prispeva tudi izločanje z žolčem. Blato je primarna pot izločanja lapatiniba in njegovih presnovkov. Z blatom se pri peroralni uporabi v povprečju izloči 27 % nespremenjenega lapatiniba (razpon od 3 do 67 %). Po peroralni uporabi se z urinom izloči manj kot 2 % odmerka (v obliki lapatiniba in presnovkov).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic in bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, farmakokinetike lapatiniba niso posebej preučevali. Razpoložljivi podatki kažejo, da pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati.

Okvara jeter

Farmakokinetiko lapatiniba so raziskovali pri bolnikih z zmerno ($n = 8$) ali hudo ($n = 4$) okvaro jeter (ocena po Child-Pugh-u 7-9 oziroma večja od 9) in 8 zdravih kontrolnih bolnikih. Sistemska izpostavljenost (AUC) lapatinibu po enkratnem peroralnem odmerku 100 mg lapatiniba se je pri bolnikih z zmerno okvaro jeter povečala za približno 56 %, pri bolnikih s hudo okvaro jeter pa za 85 %. Pri bolnikih z okvaro jeter je treba lapatinib uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Lapatinib so raziskovali pri brejih podganah in kunčicah, ki so ga prejemale peroralno v odmerkih 30, 60 in 120 mg/kg/dan. Teratogenih učinkov niso opazili, vendar pa so pri podganah pri odmerkih ≥ 60 mg/kg/dan (4-kratna pričakovana izpostavljenost človeka pri klinični uporabi) poročali o manjših anomalijah (levostranska pozicija umbilikalne arterije, vratno rebro in prezgodnja osifikacija). Pri kuncih je bil lapatinib pri odmerkih 60 in 120 mg/kg/dan (8-odstotna oziroma 23-odstotna izpostavljenost človeka pri klinični uporabi) povezan s toksičnimi učinki za mater in abortusi pri odmerku 120 mg/kg/dan. Pri odmerkih ≥ 60 mg/kg/dan so poročali o zmanjšani telesni masi plodov in manjših skeletnih odstopanjih. Pri študijah vplivov na pre- in postnatalni razvoj so pri odmerkih 60 mg/kg/dan ali večjih (5-kratna pričakovana izpostavljenost človeka pri klinični uporabi) poročali o večji smrtnosti mladičev od rojstva do 21. dne po rojstvu. Največji odmerek brez učinka v tej študiji je bil 20 mg/kg/dan.

V peroralnih študijah kancerogenosti lapatiniba so med uporabo največjih testiranih odmerkov opazili hude kožne spremembe. Ti odmerki so (na podlagi AUC) povzročili izpostavljenosti, ki so bile pri miših in podganjih samcih do 2-krat tolikšne, pri podganjih samicah pa do 15-krat tolikšne kot pri človeku med uporabo 1.250 mg lapatiniba enkrat na dan. Pri miših niso ugotovili znakov kancerogenosti. Pri podganah je bila incidenca benignih hemangiomov mezenteričnih bezgavk v nekaterih skupinah večja kot pri sočasni kontrolni skupini. Opazili so tudi več ledvičnih infarktov in papilarne nekroze pri podganjih samicah med izpostavljenostmi, ki so bile 7- in 10-krat tolikšne kot pri človeku med uporabo 1.250 mg lapatiniba enkrat na dan. Pomen teh izsledkov za človeka ni gotov.

Pri odmerkih do 120 mg/kg/dan (samice) in do 180 mg/kg/dan (samci) (8-kratna oziroma 3-kratna pričakovana izpostavljenost človeka pri klinični uporabi) niso opazili vpliva na delovanje moških ali ženskih spolnih žlez, na parjenje ali na plodnost. Vpliv na plodnost pri človeku ni znan.

Pri vrsti preskušanj, vključno s testom kromosomskih aberacij pri kitajskem hrčku, Amesovem testu, testu kromosomskih aberacij na humanih limfocitih ter *in vivo* testu kromosomskih aberacij na kostnem mozgu podgan klastogenega ali mutagenega delovanja lapatiniba niso opazili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
povidon (K30)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
magnezijev stearat

Obloga tablete

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol (400)
polisorbat 80
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omoti

2 leti

Plastenke

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Tyverb je na voljo v pretisnih omotih ali plastenkah.

Pretisni omoti

Odmerjanje kombinacije zdravila Tyverb/kapecitabin

Ena škatla zdravila Tyverb vsebuje 70 filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih (poliamid / aluminij / polivinilklorid / aluminij). En pretisni omot vsebuje 10 tablet. Pretisni omoti so po sredini perforirani, kar omogoča razdelitev pretisnih omotov v dnevni odmerek po 5 tablet.

Pakiranje po več enot vsebuje 140 (2 pakiranja po 70) filmsko obloženih tablet.

Odmerjanje kombinacije zdravila Tyverb/zaviralec aromataze

Ena škatla zdravila Tyverba vsebuje 84 filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih (poliamid/aluminij/polivinilklorid/aluminij). En pretisni omot vsebuje 12 tablet. Pretisni omoti so po sredini perforirani, kar omogoča razdelitev pretisnih omotov v dnevni odmerek po 6 tablet.

Plastenke

Zdravilo Tyverb je na voljo tudi v plastenkah iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varnimi polipropilenskimi zaporkami, ki vsebujejo 70, 84, 105 ali 140 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/07/440/001-007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. junij 2008
Datum zadnjega podaljšanja: 19. september 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13. januar 2022

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.