

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tyverb 250 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera jednowodny dityzolan lapatynibu, w ilości odpowiadającej 250 mg lapatynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Owalne, obustronnie wypukłe, żółte tabletki powlekane z napisem „GS XJG” wytłoczonym na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tyverb jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z rakiem piersi, u których nowotwór wykazuje nadekspresję receptora HER2 (ErbB2):

- w skojarzeniu z kapecytabiną u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu, które musi zawierać antracykliny i taksany oraz po leczeniu trastuzumabem raka piersi z przerzutami (patrz punkt 5.1).
- w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentek z rakiem piersi z przerzutami, u których nowotwór nie wykazuje ekspresji receptorów dla hormonów, z progresją choroby po uprzednim leczeniu trastuzumabem z chemioterapią (patrz punkt 5.1).
- w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy u pacjentek po menopauzie z rakiem piersi z przerzutami, u których nowotwór wykazuje ekspresję receptorów dla hormonów i u których nie jest planowane aktualnie zastosowanie chemioterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Tyverb może być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Nowotwory z nadekspresją receptora HER2 (ErbB2) identyfikowane są na podstawie wyników badań IHC3+, lub IHC2+ z amplifikacją genu lub samej amplifikacji genu. Status HER2 należy oznaczać za pomocą odpowiednio walidowanych testów.

Dawkowanie

Dawkowanie w leczeniu skojarzonym produktem Tyverb i kapecytabiną

Zalecana dawka produktu Tyverb to 1250 mg (tj. pięć tabletek) raz na dobę, w leczeniu ciągłym.

Zalecana dawka kapecytabiny to 2000 mg/m² pc./dobę, przyjmowane w 2 dawkach podzielonych co 12 godzin, w dniach 1-14 w cyklach 21 dniowych (patrz punkt 5.1). Kapecytabinę należy przyjmować

z jedzeniem lub w ciągu 30 minut po jedzeniu. Należy zapoznać się z pełnymi informacjami dotyczącymi stosowania kapecytabiny.

Dawkowanie w leczeniu skojarzonym produktem Tyverb i trastuzumabem

Zalecana dawka produktu Tyverb to 1000 mg (tj. cztery tabletki) raz na dobę, w leczeniu ciągłym.

Zalecana dawka trastuzumabu to 4 mg/kg podane w postaci dożylniej dawki nasycającej, a następnie 2 mg/kg dożylnie, raz na tydzień (patrz punkt 5.1). Należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego zawierającego trastuzumab.

Dawkowanie w leczeniu skojarzonym produktem Tyverb i inhibitorem aromatazy

Zalecana dawka produktu Tyverb to 1500 mg (tj. sześć tabletek) raz na dobę, w leczeniu ciągłym.

W celu uzyskania informacji odnośnie dawkowania inhibitora aromatazy podawanego w leczeniu skojarzonym należy zapoznać się z pełnymi informacjami dotyczącymi jego stosowania.

Opóźnienie podania dawki i zmniejszenie dawki

Zaburzenia serca

Należy zaprzestać stosowania produktu Tyverb w przypadku wystąpienia objawów zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction - LVEF) 3. stopnia lub większego według klasyfikacji National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) lub jeśli LVEF zmniejszy się do poziomu poniżej dolnej granicy przyjętej normy (patrz punkt 4.4). Można rozpocząć ponowne stosowanie produktu Tyverb w zmniejszonej dawce (750 mg na dobę w przypadku stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem, 1000 mg na dobę w przypadku stosowania w skojarzeniu z kapecytabiną lub 1250 mg na dobę w przypadku stosowania w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy) po upływie co najmniej 2 tygodni, pod warunkiem, że wartość LVEF powróci do normy i u pacjenta nie będzie objawów klinicznych zmniejszenia frakcji.

Śródmiąższowa choroba płuc / zapalenie płuc

Należy przerwać stosowanie produktu Tyverb w przypadku wystąpienia objawów płucnych 3. stopnia lub większego według klasyfikacji NCI CTCAE (patrz punkt 4.4).

Biegunka

Podawanie produktu Tyverb powinno zostać przerwane u pacjentów z biegunką stopnia 3. według klasyfikacji NCI CTCAE lub stopnia 1. lub 2. z cechami powikłań (umiarkowane lub ciężkie skurcze w jamie brzusznej, nudności lub wymioty stopnia 2. lub wyższego według klasyfikacji NCI CTCAE, obniżony stan sprawności, gorączka, posocznica, neutropenia, krew w stolcu lub odwodnienie) (patrz punkty 4.4 i 4.8). Produkt Tyverb można ponownie włączyć do leczenia w mniejszej dawce (zmniejszenie z 1000 mg/dobę do 750 mg/dobę, z 1250 mg na dobę do 1000 mg/dobę lub z 1500 mg/dobę do 1250 mg/dobę), gdy biegunka osiągnie stopień 1 lub niższy. Należy zaprzestać podawania produktu Tyverb u pacjentów z biegunką stopnia 4. według klasyfikacji NCI CTCAE.

Inne toksyczności

Należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie stosowania produktu Tyverb w przypadku wystąpienia objawów toksyczności 2. stopnia lub większego według klasyfikacji NCI CTCAE. Ponowne stosowanie można rozpocząć, kiedy nasilenie objawów toksyczności zmniejszy się do stopnia 1. lub poniżej, stosując dawkę 1000 mg na dobę w przypadku stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem, 1250 mg/dobę w przypadku stosowania w skojarzeniu z kapecytabiną lub 1500 mg/dobę w przypadku stosowania w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy. Jeśli objawy toksyczności pojawiają się ponownie, należy zastosować produkt Tyverb w mniejszej dawce (750 mg na dobę w przypadku stosowania w

skojarzeniu z trastuzumabem, 1000 mg/dobę w przypadku stosowania w skojarzeniu z kapecytabiną lub 1250 mg/dobę w przypadku stosowania w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma potrzeby modyfikacji dawek leku u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nie ma doświadczenia ze stosowaniem produktu Tyverb w tej populacji (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby, należy przerwać stosowanie produktu Tyverb i nie należy stosować go ponownie (patrz punkt 4.4).

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu Tyverb u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby ze względu na zwiększoną ekspozycję na produkt leczniczy. Nie ma wystarczających danych pozwalających na ustalenie zaleceń dotyczących modyfikacji dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące stosowania produktu Tyverb w skojarzeniu z kapecytabiną i produktu Tyverb w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentów w wieku ≥ 65 lat są ograniczone.

W badaniu III fazy z zastosowaniem produktu Tyverb w skojarzeniu z letrozolem u pacjentek z rakiem piersi z przerzutami, u których nowotwór wykazywał ekspresję receptorów hormonalnych (ITT N = 642) 44% pacjentek było w wieku ≥ 65 lat. Ogólnie, nie stwierdzono różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego produktem Tyverb z letrozolem u tych pacjentek i u pacjentek w wieku < 65 lat.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tyverb u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Dawka dobową produktu Tyverb nie powinna być dzielona. Tyverb należy przyjmować przynajmniej godzinę przed lub przynajmniej godzinę po posiłku. W celu zminimalizowania zmienności u poszczególnych pacjentów, czas przyjmowania produktu Tyverb należy ujednolicić w odniesieniu do przyjmowanych posiłków, na przykład zawsze przyjmować godzinę przed posiłkiem (patrz punkty 4.5 i 5.2 w celu uzyskania informacji dotyczących wchłaniania).

Nie należy uzupełniać pominiętej dawki, należy przyjąć kolejną zaplanowaną dawkę dobową (patrz punkt 4.9).

Należy zapoznać się charakterystykami produktów leczniczych przyjmowanych w skojarzeniu w celu uzyskania szczegółowych informacji o ich dawkowaniu, włączając w to zmniejszanie dawek, przeciwwskazania i bezpieczeństwo stosowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Z danych wynika, że zastosowanie produktu Tyverb w skojarzeniu z chemioterapią jest mniej skuteczne niż leczenie trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią.

Kardiotoksyczność

Istnieją doniesienia o zmniejszeniu frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) w czasie stosowania lapatynibu (patrz punkt 4.8). Nie oceniano stosowania lapatynibu u pacjentów z objawową niewydolnością krążenia. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu Tyverb u pacjentów ze schorzeniami, które mogą pogarszać czynność lewej komory (dotyczy to również jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi, mogącymi mieć działanie kardiotoksyczne). Należy przeprowadzić ocenę czynności serca, w tym ocenę LVEF u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem Tyverb, aby upewnić się, że wartości LVEF mieszczą się w granicach przyjętej normy. Podczas leczenia produktem Tyverb należy kontrolować LVEF, aby upewnić się, że nie następuje zmniejszenie LVEF poniżej akceptowalnego poziomu (patrz punkt 4.2). W niektórych przypadkach, zmniejszenie LVEF może być znaczne i może prowadzić do niewydolności krążenia. Istnieją doniesienia o przypadkach śmiertelnych, związek przyczynowo-skutkowy zgonu z leczeniem nie jest pewny. W badaniach prowadzonych w ramach programu rozwoju klinicznego lapatynibu zdarzenia sercowe, w tym zmniejszenie LVEF, obserwowano u 1% pacjentów. Objawowe zmniejszenie LVEF zaobserwowano u około 0,3% pacjentów, którzy otrzymywali lapatynib. Jednakże, w głównym badaniu, w którym stosowano lapatynib w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu choroby rozlanej, częstość występowania zdarzeń sercowych, w tym zmniejszenia LVEF, była większa (7%) w porównaniu do stosowania lapatynibu w monoterapii (2%). Zdarzenia sercowe zaobserwowane w tym badaniu były porównywalne pod względem charakterystyki i nasilenia do tych obserwowanych wcześniej podczas leczenia lapatynibem.

W specjalnym badaniu skrzyżowanym, kontrolowanym placebo, prowadzonym u pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi wykazano wydłużenie odstępu QTc zależne od stężenia.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu Tyverb u pacjentów w stanie, któremu może towarzyszyć wydłużenie odstępu QT (włączając w to hipokaliemię, hipomagnezemię, zespół wrodzonego wydłużonego odstępu QT), w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT lub w stanach, które powodują zwiększenie ekspozycji na lapatynib, takich jak jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4. Należy skorygować hipokaliemię lub hipomagnezemię przed rozpoczęciem leczenia. Przed leczeniem oraz jeden do dwóch tygodni po rozpoczęciu leczenia produktem Tyverb należy wykonać badanie elektrokardiograficzne z pomiarem odstępu QT. Wykonanie badania elektrokardiograficznego należy również rozważyć w sytuacji wskazań klinicznych, np. po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia mogącego wpływać na odstęp QT lub mogącego wchodzić w interakcje z lapatynibem.

Śródmiąższowa choroba płuc i zapalenie płuc

Istnieją doniesienia o toksyczności płucnej w trakcie stosowania lapatynibu, w tym śródmiąższowej choroby płuc (ang. interstitial lung disease) i zapalenia płuc (patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów, czy nie występują objawy toksyczności płucnej (duszność, kaszel, gorączka) i przerwać leczenie u pacjentów, u których wystąpią objawy 3. stopnia lub większego wg NCI CTCAE. Toksyczność płucna może być ciężka i prowadzić do niewydolności oddechowej. Istnieją doniesienia o przypadkach śmiertelnych, ich związek przyczynowo-skutkowy z leczeniem jest niepewny.

Hepatotoksyczność

W czasie stosowania produktu Tyverb odnotowano występowanie hepatotoksyczności, w rzadkich przypadkach zakończone zgonem. Hepatotoksyczność może wystąpić w ciągu kilku dni lub miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o możliwym działaniu hepatotoksycznym. Należy monitorować czynność wątroby (aminotransferazy, bilirubina, fosfataza zasadowa) przed rozpoczęciem leczenia i w miesięcznych odstępach czasu w trakcie terapii,

lub tak często, jak to jest klinicznie wskazane. Jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby, należy przerwać stosowanie produktu Tyverb i nie należy stosować go ponownie. U pacjentów będących nosicielami alleli HLA DQA1*02:01 i DRB1*07:01 występuje zwiększone ryzyko hepatotoksyczności związanej ze stosowaniem produktu Tyverb. W dużym, randomizowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem produktu Tyverb w monoterapii (n=1194), skumulowana częstość występowania ciężkich uszkodzeń wątroby (ALT >5 razy górna granica normy, stopień 3 wg NCI CTCAE) po 1 roku stosowania wyniosła w sumie 2,8%. Częstość skumulowana u nosicieli alleli DQA1*02:01 i DRB1*07:01 wyniosła 10,3%, a u pacjentów nie będących nosicielami tych alleli wyniosła 0,5%. Nosicielstwo alleli HLA zwiększających ryzyko hepatotoksyczności jest częste (15 do 25%) w populacjach kaukaskiej, azjatyckiej, afrykańskiej i latynoskiej, ale rzadsze (1%) w populacji japońskiej.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu Tyverb u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu Tyverb u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Biegunka

Podczas stosowania produktu Tyverb donoszono o występowaniu biegunki, w tym biegunki o ciężkim przebiegu (patrz punkt 4.8). Biegunka może zagrażać życiu, jeśli towarzyszą jej odwodnienie, niewydolność nerek, neutropenia i (lub) zaburzenia równowagi elektrolitowej, i obserwowano przypadki zgonów. Biegunka występuje przeważnie na początku leczenia produktem Tyverb i u prawie połowy pacjentów z biegunką pojawia się ona w ciągu pierwszych 6 dni leczenia i trwa zwykle 4-5 dni. Biegunka związana ze stosowaniem produktu Tyverb jest zwykle niskiego stopnia, a ciężka biegunka stopnia 3. i 4. według klasyfikacji NCI TCTCAE występuje odpowiednio u <10% i <1% pacjentów. Na początku leczenia u pacjentów należy ocenić częstość oddawania stolca i inne objawy (takie jak gorączka, bolesne skurcze, nudności, wymioty, zawroty głowy, pragnienie), aby móc zaobserwować zmiany w trakcie leczenia, co może pomóc zidentyfikować pacjentów, u których ryzyko biegunki jest większe. Należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłaszania wszelkich zmian częstości oddawania stolca. W przypadku biegunki o potencjalnie ciężkim przebiegu należy rozważyć badanie liczby granulocytów obojętnochłonnych oraz temperatury ciała. Istotne jest wczesne zastosowanie przeciwbiegunkowych produktów leczniczych w celu opanowania biegunki. W przypadku biegunki o ciężkim przebiegu może być konieczne podanie doustne bądź dożylnie elektrolitów i płynów, zastosowanie antybiotyków, takich jak fluorochinolony (w szczególności, jeśli biegunka trwa dłużej niż 24 godziny, obecna jest gorączka lub neutropenia stopnia 3. lub 4.) oraz przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem Tyverb (patrz punkt 4.2 - opóźnienie podania dawki i zmniejszenie dawki – biegunka).

Ciężkie reakcje skórne

W związku ze stosowaniem produktu Tyverb obserwowano ciężkie reakcje skórne. W razie podejrzenia rumienia wielopostaciowego lub zagrażających życiu reakcji takich jak zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczna nekroliza naskórka (np. postępująca wysypka skórna, często z pęcherzami lub zmianami na błonach śluzowych), leczenie produktem Tyverb należy zakończyć.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów lub leków indukujących CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego stosowania leków indukujących CYP3A4 ze względu na ryzyko zmniejszenia ekspozycji na lapatynib (patrz punkt 4.5).

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 ze względu na ryzyko zwiększenia ekspozycji na lapatynib (patrz punkt 4.5).

Należy unikać spożywania soku grejpfrutowego podczas leczenia produktem Tyverb (patrz punkt 4.5).

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu Tyverb i podawanych doustnie produktów leczniczych z małym indeksem terapeutycznym, będących substratami CYP3A4 i (lub) CYP2C8 (patrz punkt 4.5).

Należy unikać jednoczesnego stosowania substancji zwiększających pH soku żołądkowego, ponieważ może zmniejszyć się rozpuszczalność i wchłanianie lapatynibu (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na lapatynib

Lapatynib jest metabolizowany głównie przez CYP3A (patrz punkt 5.2).

U zdrowych ochotników otrzymujących ketokonazol, silny inhibitor CYP3A4, w dawce 200 mg dwa razy na dobę, przez 7 dni, systemowa ekspozycja na lapatynib (100 mg na dobę) zwiększyła się o około 3,6 razy, a okres półtrwania zwiększył się 1,7 razy. Należy unikać jednoczesnego podawania produktu Tyverb i silnych inhibitorów CYP3A4 (np. rytonawir, sakwinawir, telitromycyna, ketokonazol, itrakonazol, worykonazol, posakonazol, nefazodon). Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Tyverb i umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 i należy uważnie obserwować, czy nie występują kliniczne objawy niepożądane.

U zdrowych ochotników otrzymujących karbamazepinę, induktor CYP3A4, w dawce 100 mg dwa razy na dobę przez 3 dni i 200 mg dwa razy na dobę przez 17 dni systemowa ekspozycja na lapatynib zmniejszyła się o około 72%. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu Tyverb i induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, ryfabutyna, karbamazepina, fenytoina lub ziele dziurawca).

Lapatynib jest substratem dla białek transportowych Pgp i BCRP. Inhibitory (ketokonazol, itrakonazol, chinidyna, werapamil, cyklosporyna, erytromycyna) i induktory (ryfampicyna, ziele dziurawca) tych białek mogą zmieniać ekspozycję i (lub) dystrybucję lapatynibu (patrz punkt 5.2).

Rozpuszczalność lapatynibu jest zależna od pH. Należy unikać jednoczesnego stosowania substancji zwiększających pH soku żołądkowego, ponieważ może zmniejszyć się rozpuszczalność i wchłanianie lapatynibu. Upřednie leczenie z zastosowaniem inhibitora pompy protonowej (esomeprazol) spowodowało zmniejszenie ekspozycji na lapatynib średnio o 27% (zakres: 6% do 49%). Działanie to ulega osłabieniu wraz z wiekiem od około 40 do 60 lat.

Wpływ lapatynibu na inne produkty lecznicze

Lapatynib hamuje CYP3A4 *in vitro* w stężeniach uzyskiwanych w warunkach klinicznych. Podczas skojarzonego stosowania produktu Tyverb i midazolamu podawanego doustnie stwierdzono zwiększenie wartości AUC midazolamu o 45%. Nie stwierdzono klinicznie istotnego zwiększenia wartości AUC w przypadku dożylnego podawania midazolamu. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu Tyverb i podawanych doustnie produktów leczniczych z małym indeksem terapeutycznym, będących substratami CYP3A4 (np. cyzapryd, pimozyd, chinidyna) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Lapatynib hamuje CYP2C8 *in vitro* w stężeniach uzyskiwanych w warunkach klinicznych. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu Tyverb i produktów leczniczych z małym indeksem terapeutycznym, będących substratami CYP2C8 (np. repaglinid) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Podczas skojarzonego stosowania produktu Tyverb z podawanym dożylnie paklitakselem zwiększa się ekspozycja na paklitaksel o 23% z powodu hamowania przez lapatynib CYP2C8 i (lub) Pgp. W trakcie badań klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego obserwowano zwiększenie częstości i ciężkości biegunki oraz neutropenii. Zalecana jest ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania lapatynibu i paklitakselu.

Skojarzone stosowanie lapatynibu z podawanym dożylnie docetakselem nie wpływa w znaczący

sposób na AUC oraz C_{max} obu aktywnych substancji. Jednakże zwiększa się częstość występowania neutropenii indukowanej docetakselem.

Podczas skojarzonego stosowania produktu Tyverb i irynotekanu (jako element schematu FOLFIRI) stwierdzono zwiększenie o około 40% wartości AUC substancji SN-38, będącej aktywnym metabolitem irynotekanu. Dokładny mechanizm tej interakcji nie jest znany, prawdopodobnie wynika ona z hamowania przez lapatynib jednego lub większej liczby białek transportujących. W przypadku skojarzonego stosowania produktu Tyverb i irynotekanu należy bardzo starannie monitorować występowanie działań niepożądanych i rozważyć zmniejszenie dawki irynotekanu.

Lapatynib hamuje białko transportowe Pgp *in vitro* w stężeniach uzyskiwanych w warunkach klinicznych. Skojarzone stosowanie lapatynibu z doustnie podawaną digoksyną związane jest z blisko 80% zwiększeniem AUC digoksyny. Należy zachować ostrożność, kiedy lapatynib stosowany jest jednocześnie z produktami leczniczymi z małym indeksem terapeutycznym, będącymi substratami dla Pgp i należy rozważyć zmniejszenie dawki substratu dla Pgp.

Lapatynib hamuje białka transportowe BCRP i OATP1B1 *in vitro*. Kliniczne znaczenie tego efektu nie było oceniane. Nie można wykluczyć, że lapatynib może wpływać na farmakokinetykę substratów BCRP (np. topotekan) i OATP1B1 (rozuwastatyna) (patrz punkt 5.2).

Skojarzone stosowanie produktu Tyverb z kapecytabiną, letrozolem lub trastuzumabem nie zmienia w znaczący sposób farmakokinetyki tych leków (w tym metabolitów kapecytabiny) ani lapatynibu.

Interakcje z jedzeniem i piciem

Biodostępność lapatynibu jest większa do około 4 razy w obecności jedzenia, zależnie np. od zawartości tłuszczu w posiłku. Ponadto, w zależności od rodzaju pożywienia biodostępność jest w przybliżeniu 2-3 razy większa, gdy lapatynib jest przyjmowany 1 godzinę po posiłku w porównaniu do przyjmowania 1 godzinę przed pierwszym posiłkiem danego dnia (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Sok grejpfrutowy może hamować CYP3A4 w ścianie jelita i zwiększać biodostępność lapatynibu, i dlatego należy go unikać podczas leczenia produktem Tyverb.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji oraz unikanie zajścia w ciążę w trakcie leczenia produktem Tyverb.

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Tyverb u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla człowieka nie jest znane.

Produktu Tyverb nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Bezpieczeństwo stosowania produktu Tyverb w czasie karmienia piersią nie zostało ustalone. Nie wiadomo, czy lapatynib przenika do ludzkiego mleka. U szczurów obserwowano opóźnienie wzrostu w przypadku ekspozycji młodych na lapatynib poprzez mleko matki. Należy przerwać karmienie piersią, jeśli kobieta jest leczona produktem Tyverb.

Płodność

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Tyverb u kobiet w wieku rozrodczym.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Właściwości farmakologiczne lapatynibu nie dają podstaw do przewidywania negatywnego wpływu na tego typu aktywności. W przypadku rozpatrywania zdolności pacjenta do wykonywania czynności wymagających umiejętności oceny sytuacji oraz zdolności motorycznych i poznawczych, należy brać pod uwagę stan kliniczny pacjenta i profil działań niepożądanych lapatynibu.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania lapatynibu oceniano w monoterapii i w terapii skojarzonej z innymi rodzajami chemioterapii, w leczeniu różnego typu nowotworów u ponad 20 000 pacjentek, włączając w to 198 pacjentek, które otrzymywały lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną, 149 pacjentek, które otrzymywały lapatynib w skojarzeniu z trastuzumabem i 654 pacjentki, które otrzymywały lapatynib w skojarzeniu z letrozolem (patrz punkt 5.1).

Najczęstsze objawy niepożądane (>25%) podczas leczenia lapatynibem to zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności i wymioty) oraz wysypka. Zespół dłoniowo-podeszwowy (ang. palmar-plantar erythrodysesthesia - PPE) był również częsty ($\geq 25\%$) w przypadku stosowania lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną. Częstość występowania zespołu dłoniowo-podeszwowego była podobna w obu grupach pacjentów, zarówno otrzymujących lapatynib w skojarzeniu kapecytabiną, jak i otrzymujących samą kapecytabinę. Biegunka była najczęstszym objawem niepożądanym powodującym przerwanie leczenia, zarówno w przypadku leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną, jak i lapatynibem w skojarzeniu z letrozolem.

Nie zaobserwowano dodatkowych działań niepożądanych, które można by powiązać ze skojarzonym leczeniem lapatynibem i trastuzumabem. Stwierdzono zwiększenie częstości występowania kardiotoxyczności, jednak zdarzenia te były porównywalne pod względem charakterystyki i nasilenia do tych zaobserwowanych w ramach programu rozwoju klinicznego lapatynibu (patrz punkt 4.4 – kardiotoxyczność). Dane te oparte są na ekspozycji na leczenie skojarzone u 149 pacjentek w badaniu głównym.

Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące objawy niepożądane zostały zgłoszone jako mające związek przyczynowy ze stosowaniem lapatynibu w monoterapii lub lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną, trastuzumabem lub letrozolem:

Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.3)
Zaburzenia metabolizmu i odżywienia	
Bardzo często	Anoreksja
Zaburzenia psychiczne	
Bardzo często	Bezsennaść*

Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Bóle głowy [†]
Często	Bóle głowy*
Zaburzenia serca	
Często	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (patrz punkt 4.2 – zmniejszenie dawki - zaburzenia serca i punkt 4.4).
Częstość nieznana	Arytmie komorowe/ <i>torsade de pointes</i> , wydłużenie QT w badaniu EKG**
Zaburzenia naczyńniowe	
Bardzo często	Uderzenia gorąca [†]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Krwawienie z nosa [†] , kaszel [†] , duszność [†] .
Niezbędnie często	Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc.
Częstość nieznana	Tętnicze nadciśnienie płucne**.
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Biegunka, która może prowadzić do odwodnienia (patrz punkt 4.2 - opóźnienie podania dawki i zmniejszenie dawki - inne toksyczności oraz punkt 4.4), nudności, wymioty, dyspepsja*, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej*, zaparcia*, ból brzucha*.
Często	Zaparcia [†]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Hiperbilirubinemia, hepatotoksyczność (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Wysypka (w tym <i>Dermatitis acneiformis</i>) (patrz punkt 4.2 - opóźnienie podania dawki i zmniejszenie dawki - inne toksyczności), suchość skóry* [†] , zespół dłoniowo-podeszwowy*, łysienie [†] , świąd [†] .
Często	Zaburzenia paznokci, w tym zanokcica.
Częstość nieznana	Ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN)**
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Bóle kończyn* [†] , ból pleców* [†] , bóle stawów [†] .
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Zmęczenie, zapalenie błon śluzowych*, astenia [†] .

* Objawy niepożądane obserwowane w czasie stosowania lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną

† Objawy niepożądane obserwowane w czasie stosowania lapatynibu w skojarzeniu z letrozolem

** Działania niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych i piśmiennictwa

Opis wybranych działań niepożądanych

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory i wydłużenie odstępu QT

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory stwierdzono u około 1% pacjentów otrzymujących lapatynib i było ono bezobjawowe w ponad 70% przypadków. Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory przemijało lub zmniejszało się w ponad 70% przypadków, z czego w około 60% po przerwaniu leczenia lapatynibem, a w około 40% przypadków w czasie kontynuacji leczenia lapatynibem. Objawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory obserwowano u około 0,3% pacjentów otrzymujących lapatynib w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi. Obserwowane działania niepożądane obejmują: duszność, niewydolność serca i kołatanie serca. Ogółem u 58% tych pacjentów objawy ustąpiły. Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory obserwowano u 2,5% pacjentów, którzy otrzymywali lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną, w porównaniu z 1% u pacjentów otrzymujących samą kapecytabinę. Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory obserwowano u 3,1% pacjentek, które otrzymywały lapatynib w skojarzeniu z letrozolem, w porównaniu z 1,3% u pacjentek otrzymujących letrozol z placebo. Obniżenie LVEF zaobserwowano u 6,7% pacjentów, którzy otrzymywali lapatynib w skojarzeniu z trastuzumabem, w porównaniu do 2,1% pacjentów, którzy otrzymywali lapatynib w monoterapii.

W badaniu poświęconym QT u pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi odnotowano zależne od stężenia, wydłużenie odstępu QTcF (maksymalna średnia $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 8,75 ms; 90% CI 4,08; 13,42) (patrz punkt 4.4).

Biegunka

Biegunka wystąpiła u około 65% pacjentek, które otrzymywały lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną, u 64% pacjentek, które otrzymywały lapatynib w skojarzeniu z letrozolem i u 62% pacjentek, które otrzymywały lapatynib w skojarzeniu z trastuzumabem. W większości przypadków biegunka była stopnia 1. lub 2. i nie była przyczyną przerwania terapii lapatynibem. Wczesne zastosowanie leków przeciwbiegunkowych wpływa korzystnie na przebieg biegunki (patrz punkt 4.4). Jednakże, zaobserwowano kilka przypadków ostrej niewydolności nerek w następstwie ciężkiego odwodnienia w przebiegu biegunki.

Wysypka

Wysypkę stwierdzono u około 28% pacjentek, które otrzymywały lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną, u 45% pacjentek, które otrzymywały lapatynib w skojarzeniu z letrozolem i u 23% pacjentek, które otrzymywały lapatynib w skojarzeniu z trastuzumabem. Wysypka miała zazwyczaj niewielki stopień nasilenia i nie powodowała przerwania terapii lapatynibem. Należy ocenić stan skóry pacjentki przed rozpoczęciem leczenia i regularnie w czasie jego trwania. W przypadku wystąpienia reakcji skórnej należy zalecić pacjentkom unikanie ekspozycji na światło słoneczne oraz stosowanie kosmetyków z filtrem przeciwsłonecznym o wartości współczynnika Sun Protection Factor (SPF) ≥ 30 . W przypadku wystąpienia reakcji skórnej należy dokonywać badania całego ciała w trakcie każdej wizyty pacjentki, aż do upływu miesiąca po ustąpieniu objawów. Pacjentki z rozległymi lub nieustępującymi reakcjami skórnymi należy skierować na konsultację dermatologiczną.

Hepatotoksyczność

Ryzyko hepatotoksyczności wywołanej stosowaniem lapatynibu było związane z nosicielstwem alleli HLA DQA1*02:01 i DRB1*07:01 (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie ma znanej odtrutki przeciwko zahamowaniu fosforylacji tyrozyny receptorów EGFR (ErbB1) i (lub) HER2 (ErbB2). Maksymalna dawka doustna lapatynibu, która była podawana w badaniach klinicznych wynosiła 1800 mg na dobę.

U pacjentów leczonych produktem Tyverb zgłaszano przypadki bezobjawowego i objawowego przedawkowania. Objawy występujące u pacjentów, którzy przyjęli do 5000 mg lapatynibu obejmowały znane działania niepożądane lapatynibu (patrz punkt 4.8) i w niektórych przypadkach stan zapalny skóry głowy i (lub) zapalenie błon śluzowych. W przypadku jednego pacjenta, który przyjął 9000 mg produktu Tyverb wystąpiła tachykardia zatokowa (bez innych zmian w zapisie EKG).

Lapatynib jest w niewielkim stopniu wydzielany przez nerki i silnie wiąże się z białkami osocza,

dlatego hemodializa nie jest skuteczną metodą zwiększania eliminacji lapatynibu.

Postępowanie w przypadku przedawkowania należy dostosować do stanu klinicznego pacjenta oraz zaleceń krajowego centrum do spraw zatruć, jeśli są dostępne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek przeciwnowotworowy, inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE07

Mechanizm działania

Lapatynib, 4-anilinochinazolina, jest inhibitorem wewnątrzkomórkowych domen kinazy tyrozynowej obydwu receptorów EGFR (ErbB1) i HER2 (ErbB2) (szacowane wartości K_i^{app} 3nM i 13nM, odpowiednio) z powolnym wskaźnikiem uwalniania receptorów (okres półtrwania większy niż lub równy 300 minut). Lapatynib hamuje wzrost komórek kontrolowany przez receptory ErbB w badaniach *in vitro* i w różnych modelach zwierzęcych.

Skojarzenie lapatynibu z trastuzumabem może charakteryzować się komplementarnymi mechanizmami działania oraz nie nakładającymi się na siebie mechanizmami oporności. Hamujący wpływ lapatynibu na wzrost komórek oceniany był w liniach komórkowych kondycjonowanych za pomocą trastuzumabu. Lapatynib zachowywał znaczącą aktywność wobec linii komórkowych raka piersi wykazujących amplifikację genu HER2, wyselekcjonowanych ze względu na ich długotrwały wzrost *in vitro* w medium zawierającym trastuzumab i wykazywał synergizm w skojarzeniu z trastuzumabem w tych liniach komórkowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie skojarzone produktem Tyverb i kapecytabiną

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Tyverb w skojarzeniu z kapecytabiną u pacjentów z rakiem piersi, w dobrym stanie ogólnym, oceniano w randomizowanym badaniu III fazy. Do rekrutacji kwalifikowano pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub z rakiem piersi z przerzutami, u których nowotwory wykazywały nadekspresję receptora HER2 (ErbB2), z progresją po wcześniejszej terapii zawierającej taksany, antracykliny i trastuzumab. Frakcję wyrzutową lewej komory oceniano u wszystkich pacjentów (echokardiografia [ECHO] lub wielobramkowa angiografia radioizotopowa [MUGA]) przed rozpoczęciem leczenia produktem Tyverb, w celu upewnienia się, że początkowa wartość LVEF mieści się w granicach przyjętej normy. W badaniu klinicznym w czasie leczenia produktem Tyverb kontrolowano LVEF w odstępach około ośmiotygodniowych, w celu upewnienia się, że nie nastąpiło zmniejszenie poniżej dolnej granicy przyjętej normy. W większości przypadków zmniejszenia LVEF (więcej niż 60% przypadków) wystąpiło ono w czasie pierwszych dziewięciu tygodni leczenia, jednakże dane dotyczące długotrwałej ekspozycji są ograniczone.

Pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej Tyverb w dawce 1250 mg raz na dobę (w leczeniu ciągłym) i kapecytabinę (2000 mg/m² pc. w dniach 1-14, co 21 dni), lub kapecytabinę w monoterapii (2500 mg/m² pc. w dniach 1-14, co 21 dni). Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas do progresji (ang. Time to Progression - TTP). Ocenę przeprowadzali badacze oraz niezależny panel ekspertów na podstawie danych zaślepionych w odniesieniu do stosowanego leczenia. Badanie przerwano po przeprowadzeniu zaplanowanej wcześniej okresowej analizy, która wykazała poprawę w zakresie TTP u pacjentów otrzymujących Tyverb z kapecytabiną. Pomiędzy datą okresowej analizy i zakończeniem rekrutacji włączono do badania kolejnych 75 pacjentów. W Tabeli 1 przedstawiono analizę danych z dnia wstrzymania rekrutacji, przeprowadzoną przez badaczy.

Tabela 1 Czas do progresji choroby – dane z badania EGF100151 (Tyverb / kapecytabina)

	Ocena badaczy	
	Tyverb (1250 mg/dobę) + kapecytabina (2000 mg/m ² pc./dobę, w dniach 1-14 co 21 dni)	Kapecytabina (2500 mg/m ² pc./dobę, w dniach 1-14 co 21 dni)
	(N = 198)	(N = 201)
Liczba zdarzeń TTP	121	126
Mediana czasu do progresji, tygodnie	23,9	18,3
Współczynnik ryzyka	0,72	
(95% CI)	(0,56; 0,92)	
Wartość p	0,008	

Analiza danych przeprowadzona przez niezależny panel ekspertów również wykazała, że podawanie produktu Tyverb w skojarzeniu z kapecytabiną znacząco statystycznie zwiększyło czas do progresji (współczynnik ryzyka 0,57 [95% CI 0,43; 0,77] p = 0,0001) w porównaniu do monoterapii kapecytabiną.

W Tabeli 2 przedstawiono wyniki uaktualnionej analizy danych dotyczących całkowitego przeżycia do 28 września 2007.

Tabela 2 Całkowite przeżycie – dane z badania EGF100151 (Tyverb / kapecytabina)

	Tyverb (1250 mg/dobę) + kapecytabina (2000 mg/m ² pc./dobę, w dniach 1-14 co 21 dni)	Kapecytabina (2500 mg/m ² pc./dobę, w dniach 1-14 co 21 dni)
	(N = 207)	(N = 201)
Liczba zmarłych pacjentów	148	154
Mediana całkowitego przeżycia, tygodnie	74,0	65,9
Współczynnik ryzyka	0,9	
(95% CI)	(0,71; 1,12)	
Wartość p	0,3	

W grupie pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone stwierdzono 4 przypadki (2%) progresji w obrębie ośrodkowego układu nerwowego w porównaniu z 13 przypadkami (6%) w grupie otrzymującej kapecytabinę w monoterapii.

Dostępne są dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa produktu Tyverb w skojarzeniu z kapecytabiną w porównaniu do trastuzumabu w skojarzeniu z kapecytabiną. W randomizowanym badaniu III fazy (EGF111438) (N = 540) porównano wpływ dwóch schematów leczenia na częstość występowania zajęcia OUN jako pierwszej lokalizacji niepowodzenia leczenia u kobiet z rakiem piersi z przerzutami z nadmierną ekspresją receptora HER2. Pacjentki były randomizowane do grupy otrzymującej Tyverb w dawce 1250 mg na dobę (w leczeniu ciągłym) i kapecytabinę (2000 mg/m² pc. na dobę w dniach 1-14, co 21 dni) lub do grupy otrzymującej trastuzumab (dawka nasycająca 8 mg/kg, a następnie 6 mg/kg co 3 tygodnie) i kapecytabinę (2500 mg/m² pc. na dobę w dniach 1-14, co 21 dni). Randomizację stratyfikowano w zależności od uprzedniego leczenia trastuzumabem oraz od liczby zastosowanych uprzedniego terapii w chorobie rozlanej. Badanie zostało wstrzymane, ponieważ w analizie etapowej (N = 475) wykazano niską częstość występowania progresji w OUN i większą skuteczność w ramieniu otrzymującym trastuzumab w skojarzeniu z kapecytabiną pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego (patrz wyniki analizy końcowej w Tabeli 3).

W ramieniu otrzymującym Tyverb w skojarzeniu z kapecytabiną u 8 pacjentek (3,2%) OUN stanowił pierwszą lokalizację wznowy w porównaniu z 12 pacjentkami (4,8%) w ramieniu otrzymującym trastuzumab w skojarzeniu z kapecytabiną.

Wpływ lapatynibu na przerzuty do OUN

W zakresie obiektywnych odpowiedzi, lapatynib wykazał niewielką skuteczność w leczeniu potwierdzonych przerzutów do OUN. Obserwowana aktywność w zapobieganiu przerzutom do OUN u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami i we wczesnym stadium choroby była ograniczona.

Tabela 3 Analiza ocenianych przez badaczy czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego

	Czas przeżycia wolny od progresji choroby oceniany przez badaczy		Czas przeżycia całkowitego	
	Tyverb (1250 mg na dobę) + kapecytabina (2000 mg/m ² pc./dobę, w dniach 1-14 co 21 dni)	Trastuzumab (dawka nasycająca 8 mg/kg, a następnie infuzja 6 mg/kg co trzy tygodnie) + kapecytabina (2500 mg/m ² na dobę, w dniach 1-14, co 21 dni)	Tyverb (1250 mg na dobę) + kapecytabina (2000 mg/m ² pc./dobę, w dniach 1-14 co 21 dni)	Trastuzumab (dawka nasycająca 8 mg/kg, a następnie infuzja 6 mg/kg co trzy tygodnie) + kapecytabina (2500 mg/m ² na dobę, w dniach 1-14, co 21 dni)
Populacja ITT				
N	271	269	271	269
Liczba pacjentek (%), u których wystąpiło zdarzenie ¹	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
Estymacja Kaplana-Meiera, miesiące^a				
Mediana (95% CI)	6,6 (5,7; 8,1)	8,0 (6,1; 8,9)	22,7 (19,5; -)	27,3 (23,7; -)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka^b				
HR (95% CI)	1,30 (1,04; 1,64)		1,34 (0,95; 1,90)	
Wartość p	0,021		0,095	
Pacjentki, które wcześniej otrzymywały trastuzumab*				
N	167	159	167	159
Liczba pacjentek (%), u których wystąpiło zdarzenie ¹	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Mediana (95% CI)	6,6 (5,7; 8,3)	6,1 (5,7; 8,0)	22,7 (20,1; -)	27,3 (22,5; 33,6)
HR (95% CI)	1,13 (0,85; 1,50)		1,18 (0,76; 1,83)	
Pacjentki, które wcześniej nie otrzymywały trastuzumabu*				
N	104	110	104	110
Liczba pacjentek (%), u których wystąpiło zdarzenie ¹	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Mediana (95% CI)	6,3 (5,6; 8,1)	10,9 (8,3; 15,0)	NE ² (14,6; -)	NE ² (21,6; -)
HR (95% CI)	1,70 (1,15; 2,50)		1,67 (0,94; 2,96)	
CI = przedział ufności				
a. Czas przeżycia wolny od progresji choroby zdefiniowano jako czas od randomizacji do momentu pierwszej progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub momentu cenzorowania obserwacji.				
b. Estymacja Pike'a współczynnika ryzyka terapii, <1 wskazuje na mniejsze ryzyko stosowania produktu Tyverb w skojarzeniu z kapecytabiną w porównaniu do trastuzumabu w skojarzeniu z kapecytabiną				
1. Zdarzenie w ocenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oznacza progresję lub zgon, a zdarzenie w ocenie przeżycia całkowitego oznacza zgon z jakiegokolwiek przyczyny				
2. NE = mediana nie osiągnięta				
* analiza <i>post hoc</i>				

Leczenie skojarzone produktem Tyverb i trastuzumabem

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lapatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu raka piersi z przerzutami badano w randomizowanym badaniu klinicznym. Do badania włączono pacjentki z rakiem piersi z przerzutami IV. stopnia, wykazującym amplifikację genu ErbB2 (lub nadekspresję białka), które leczono uprzednio antracyklinami i taksanami. Ponadto, zgodnie z protokołem, badacze mieli zgłaszać pacjentki, u których wystąpiła progresja choroby po ostatnim zastosowaniu trastuzumabu w chorobie rozsianej. Mediana przebytych terapii z zastosowaniem trastuzumabu wynosiła 3. Pacjentki były randomizowane do grupy otrzymującej doustnie lapatynib w dawce 1000 mg raz na dobę i 4 mg/kg trastuzumabu w postaci dożylniej dawki nasycającej, a następnie dożylnie 2 mg/kg raz na tydzień (N = 148) lub doustnie lapatynib w dawce 1 500 mg raz na dobę (N = 148). Pacjentki z obiektywną progresją choroby po przynajmniej 4 tygodniach leczenia lapatynibem w monoterapii spełniały kryteria przejścia do grupy z leczeniem skojarzonym. Ze 148 pacjentek otrzymujących monoterapię, u 77 (52%) w momencie progresji choroby podjęto decyzję o zastosowaniu leczenia skojarzonego.

Czas przeżycia bez progresji choroby (ang. Progression free survival, PFS) był pierwszorzędownym punktem końcowym badania, a wskaźnik odpowiedzi i czas przeżycia całkowitego (ang. Overall survival, OS) drugorzędowymi punktami końcowymi. Mediana wieku wynosiła 51 lat, a 13% pacjentek było w wieku 65 lat lub więcej. Dziewięćdziesiąt cztery procent (94%) należało do rasy kaukaskiej. Większość pacjentek w obu ramionach badania miała przerzuty do narządów mięszszowych (w sumie 215 [73%] pacjentek). Ponadto, u 150 [50%] nowotwór nie wykazywał ekspresji receptorów dla hormonów. Podsumowanie punktów końcowych odnoszących się do skuteczności oraz dane dotyczące czasu przeżycia całkowitego zamieszczono w Tabeli 4. Analiza podgrup oparta na predefiniowanym czynniku stratyfikacyjnym (status ekspresji receptorów dla hormonów w komórkach nowotworu) jest przedstawiony w Tabeli 5.

Tabela 4 Czas przeżycia bez progresji choroby oraz czas przeżycia całkowitego (produkt Tyverb w skojarzeniu z trastuzumabem)

	Lapatynib w skojarzeniu z trastuzumabem (N = 148)	Lapatynib w monoterapii (N = 148)
Mediana PFS¹, tygodnie (95% CI)	12,0 (8,1, 16,0)	8,1 (7,6, 9,0)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,73 (0,57, 0,93)	
Wartość P	0,008	
Wskaźnik odpowiedzi, % (95% CI)	10,3 (5,9, 16,4)	6,9 (3,4, 12,3)
Zgon	105	113
Mediana czasu przeżycia całkowitego¹, miesiące (95% CI)	14,0 (11,9, 17,2)	9,5 (7,6, 12,0)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,74 (0,57, 0,97)	
Wartość P	0,026	

PFS = czas przeżycia bez progresji choroby; CI = przedział ufności.

¹ Estymacja Kaplana-Meiera

Tabela 5 Podsumowanie czasu przeżycia bez progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego w badaniach u pacjentek z niewykazującym ekspresji receptorów dla hormonów

	Mediana PFS	Mediana OS
Lapatynib +Trastuzumab	15,4 tygodnia (8,4, 16,9)	17,2 miesiąca (13,9, 19,2)
Lapatynib	8,2 tygodnia (7,4, 9,3)	8,9 miesiąca (6,7, 11,8)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,73 (0,52, 1,03)	0,62 (0,42, 0,90)

Leczenie skojarzone produktem Tyverb i letrozolem

Badano stosowanie produktu Tyverb w skojarzeniu z letrozolem w leczeniu pacjentek po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, u których nowotwór wykazywał ekspresję receptorów hormonalnych (receptora estrogenowego [ER] i (lub) receptora progesteronu [PgR]).

Badanie III fazy (EGF30008) było randomizowane, kontrolowane placebo i prowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Do badania włączano pacjentki, które nie były uprzednio leczone z powodu raka z przerzutami.

W grupie pacjentek, u których nowotwór wykazywał nadekspresję receptora HER2, włączono do badania tylko 2 pacjentki leczone uprzednio trastuzumabem, 2 pacjentki leczone uprzednio inhibitorem aromatazy, natomiast około połowa pacjentek otrzymała w przeszłości tamoksyfen.

Pacjentki były przydzielane losowo do grupy otrzymującej letrozol w dawce 2,5 mg raz na dobę oraz Tyverb w dawce 1500 mg raz na dobę albo letrozol i placebo. Randomizację stratyfikowano pod względem umiejscowienia choroby i czasu, jaki upłynął od zakończenia stosowanego uprzednio adjuwantowego leczenia anty-estrogenowego. Status receptora HER2 oznaczono retrospektywnie w centralnych badaniach laboratoryjnych. Spośród wszystkich pacjentek podlegających randomizacji u 219 pacjentek nowotwór wykazywał nadekspresję receptora HER2. Ta grupa pacjentek stanowiła populację pierwotnie wskazaną do przeprowadzenia analizy skuteczności. U 952 pacjentek nowotwór nie wykazywał nadekspresji receptora HER2, natomiast u 115 pacjentek status receptora HER2 nie został potwierdzony (brak próbki guza, brak wyniku badania lub inna przyczyna).

U pacjentek z rakiem piersi z przerzutami, u których nowotwór wykazywał nadekspresję receptora HER2, czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) określony przez badacza był znacząco dłuższy w grupie otrzymującej letrozol i Tyverb w porównaniu z grupą otrzymującą letrozol i placebo. W populacji pacjentek, u których nowotwór nie wykazywał nadekspresji receptora HER2 nie stwierdzono korzyści w odniesieniu do PFS podczas stosowania letrozolu i produktu Tyverb w porównaniu ze stosowaniem letrozolu i placebo (patrz Tabela 6).

Tabela 6 Czas przeżycia bez progresji choroby – dane z badania EGF30008 (Tyverb / letrozol)

	Populacja z nadekspresją HER2		Populacja bez nadekspresji HER2	
	N = 111	N = 108	N = 478	N = 474
	Tyverb 1500 mg / na dobę + Letrozol 2,5 mg / na dobę	Letrozol 2,5 mg / na dobę + placebo	Tyverb 1500 mg / na dobę + Letrozol 2,5 mg / na dobę	Letrozol 2,5 mg / na dobę + placebo
Mediana PFS, tygodnie (95% CI)	35,4 (24,1; 39,4)	13,0 (12,0; 23,7)	59,7 (48,6; 69,7)	58,3 (47,9; 62,0)
Współczynnik ryzyka	0,71 (0,53; 0,96)		0,90 (0,77; 1,05)	
Wartość P	0,019		0,188	
Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR)	27,9%	14,8%	32,6%	31,6%
Iloraz szans	0,4 (0,2; 0,9)		0,9 (0,7; 1,3)	
Wartość P	0,021		0,26	
Wskaźnik korzyści klinicznej (CBR)	47,7%	28,7%	58,2%	31,6%
Iloraz szans	0,4 (0,2; 0,8)		1,0 (0,7; 1,2)	
Wartość P	0,003		0,199	
CI = przedział ufności nadekspresja HER2 = IHC 3+ i (lub) pozytywny wynik FISH; brak nadekspresji HER2 = IHC 0, 1+ lub 2+ i (lub) negatywny wynik FISH Wskaźnik korzyści klinicznej zdefiniowano jako całkowitą lub częściową odpowiedź oraz stabilizację choroby przez ≥ 6 miesięcy.				

W chwili przeprowadzenia końcowej analizy PFS (z medianą czasu obserwacji wynoszącą 2,64 roku) nie były dostępne wystarczające dane dotyczące przeżycia ogólnego i nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami otrzymującymi różne leczenie w populacji z nadekspresją receptora HER2; nie uległo to zmianie podczas dodatkowej obserwacji (mediana czasu obserwacji wynosząca >7,5 roku; Tabela 7).

Tabela 7 Czas przeżycia całkowitego (OS) – wyniki badania EGF30008 (wyłącznie w populacji z nadekspresją receptora HER2)

	Tyverb 1500 mg na dobę + letrozol 2,5 mg na dobę N = 111	Letrozol 2,5 mg ma dobę + placebo N = 108
Zaplanowana wcześniej analiza OS (przeprowadzona na etapie końcowej analizy PFS, 03 czerwca 2008)		
Mediana czasu obserwacji (lata)	2,64	2,64
Zgon (%)	50 (45)	54 (50)
Współczynnik ryzyka^a (95% CI), wartość p^b	0,77 (0,52, 1,14); 0,185	
Kończowa analiza OS (analiza post-hoc, 07 sierpnia 2013)		
Mediana czasu obserwacji (lata)	7,78	7,55
Zgon (%)	86 (77)	78 (72)
Współczynnik ryzyka (95% CI), wartość p	0,97 (0,07, 1,33); 0,848	
Mediana wyników analizy Kaplana-Meiera; Współczynnik ryzyka i wartość p modelu regresji Coxa dostosowane do istotnych czynników prognostycznych.		
a. Estymacja współczynnika ryzyka terapii, gdzie <1 oznacza mniejsze ryzyko dla 2,5 mg letrozolu + 1500 mg lapatynibu w porównaniu do 2,5 mg letrozolu + placebo.		
b. P-wartość modelu regresji Coxa, w zależności od ogniska choroby i potwierdzonego w trakcie kwalifikacji do wcześniejszego leczenia uzupełniającego.		

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Tyverb w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy została dalej potwierdzona w innym badaniu III fazy (badanie EGF114299). Pacjentki włączone do tego badania były kobietami w wieku pomenopauzalnym, u których rozpoznano HER2-dodatniego rozsialego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych i u których doszło do progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii wg schematu zawierającego trastuzumab i terapiach hormonalnych. Badanie zostało głównie opracowane w celu oceny potencjalnej korzyści dla PFS wynikającej z podwójnej blokady HER2 (Tyverb + trastuzumab) w porównaniu z pojedynczą blokadą HER2 (trastuzumab), w obu przypadkach w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (AI). W badaniu uwzględniono trzecią grupę terapeutyczną stosującą Tyverb + AI.

Łącznie 355 pacjentek zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1:1 do grupy otrzymującej Tyverb w dawce 1000 mg + trastuzumab (dawka nasycająca 8 mg/kg mc., po której stosowano dawkę podtrzymującą 6 mg/kg mc. iv. co 3 tygodnie) + AI (N=120) lub do grupy otrzymującej trastuzumab (dawka nasycająca 8 mg/kg mc., po której stosowano dawkę podtrzymującą 6 mg/kg mc. iv. co 3 tygodnie) + AI (N=117) lub do grupy otrzymującej Tyverb w dawce 1500 mg + AI (N=118).

Tabela 8 Dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu EGF114299

	Tyverb (1500 mg) + AI	Trastuzumab (6 mg/kg mc.) + AI
	N=117	N=118
Zdarzenia, n (%)	74 (63)	75 (64)
Mediana PFS, miesiące (95% CI)	8,3 (5,8; 11,2)	5,7 (5,5; 8,4)
HR; 95% CI w por. z trastuzumabem + AI	0,71 (0,51; 0,98)	-
Wartość p	0,0361	-

Elektrofizjologia serca

Wpływ lapatynibu na odstęp QT był oceniany w pojedynczo zaślepionym badaniu skrzyżowanym,

kontrolowanym placebo z pojedynczą sekwencją (placebo i aktywne leczenie) u pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi (EGF114271) (n=58). Podczas 4-dniowego okresu leczenia pacjentom podano trzy dawki odpowiadające placebo w odstępach co 12 godzin rano i wieczorem w dniu 1. oraz rano w dniu 2. Następnie w ten sam sposób podawano trzy dawki lapatynibu w wysokości 2 000 mg. Pomiar, w tym zapis elektrokardiograficzny (EKG) i pobranie próbek do badań farmakokinetycznych były wykonywane na początku badania oraz w tych samych punktach czasowych w dniu 2. i w dniu 4.

W populacji możliwej do oceny (n=37) obserwowano maksymalny średni $\Delta\Delta\text{QTcF}$ (90% CI) 8,75 ms (4,08; 13,42) po 10 godzinach od przyjęcia trzeciej dawki lapatynibu w wysokości 2 000 mg. Wartość $\Delta\Delta\text{QTcF}$ przekroczyła próg 5 ms, a górna granica 90% CI przekroczyła próg 10 ms w wielu punktach czasowych. Wyniki otrzymane w populacji do oceny farmakodynamiki (n=52) były zgodne z wynikami otrzymanymi w populacji możliwej do oceny [maksymalna wartość $\Delta\Delta\text{QTcF}$ (90% CI) 7,91 ms (4,13; 11,68) obserwowana 10 godzin po przyjęciu trzeciej dawki lapatynibu 2 000 mg].

Istnieje dodatnia korelacja między stężeniami lapatynibu w osoczu a $\Delta\Delta\text{QTcF}$. Lapatynib osiągał maksymalne średnie stężenie wynoszące 3920 (3450-4460) ng/ml (średnia geometryczna/95% CI), przekraczając średnią geometryczną $C_{\text{max ss}}$ i wartości 95% CI obserwowane po zastosowaniu zatwierdzonych schematów dawkowania. Można spodziewać się dodatkowego zwiększenia maksymalnej ekspozycji na lapatynib, jeśli lapatynib będzie wielokrotnie przyjmowany z pokarmem (patrz punkt 4.2 i 5.2) lub jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4. Gdy lapatynib jest stosowany w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP3A4, należy spodziewać się, że odstęp QTc wydłuży się o 16,1 ms (12,6-20,3 ms), co wykazano w prognozowaniu opartym na modelu predykcyjnym (patrz punkt 4.4).

Wpływ żywności na ekspozycję lapatynibu

Biodostępność i przez to stężenie lapatynibu w osoczu są zwiększone przez pożywienie, w zależności od jego zawartości oraz tego, kiedy posiłek został przyjęty. Podawanie lapatynibu jedną godzinę po posiłku powoduje w przybliżeniu 2-3-krotne zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej w porównaniu do podawania jedną godzinę przed posiłkiem (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Tyverb we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raku piersi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Całkowita biodostępność lapatynibu po podaniu doustnym jest nieznana, ale jest niepełna i zmienna (około 70% współczynnik zmienności w AUC). Stężenia w surowicy pojawiają się z medianą czasu opóźnienia 0,25 godziny (zakres od 0 do 1,5 godziny). Maksymalne stężenie osoczowe (C_{max}) lapatynibu osiągnięte jest około 4 godzin po podaniu. W stanie stacjonarnym podczas codziennego stosowania dawki 1250 mg średnia geometryczna (współczynnik zmienności) wartości C_{max} wynosi 2,43 (76%) $\mu\text{g/ml}$ i wartości AUC 36,2 (79%) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$.

Systemowa ekspozycja na lapatynib zwiększa się, kiedy podawany jest on razem z jedzeniem. Wartości AUC były odpowiednio około 3 razy i 4 razy większe (C_{max} około 2,5 i 3 razy większe), kiedy lapatynib podawany był z jedzeniem o małej zawartości tłuszczu (5% tłuszczu [500 kalorii]) lub z jedzeniem o dużej zawartości tłuszczu (50% tłuszczu [1000 kalorii]), w porównaniu z podawaniem na czczo. Ekspozycja ogólnoustrojowa na lapatynib jest także uzależniona od czasu podania w stosunku do spożycia posiłku. W porównaniu do podawania 1 godzinę przed śniadaniem niskotłuszczowym, średnie wartości AUC były odpowiednio, w przybliżeniu 2- i 3-krotnie większe, kiedy lapatynib był podawany 1 godzinę po nisko- lub wysokotłuszczowym posiłku.

Dystrybucja

Lapatynib silnie wiąże się (więcej niż 99%) z albuminami i alfa-1 kwaśnymi glikoproteinami. Badania *in vitro* wskazują, że lapatynib jest substratem dla białek transportujących BCRP (ABCG1) i p-glikoproteiny (ABCB1). Wykazano *in vitro*, że lapatynib w klinicznie istotnych stężeniach hamuje te pompy transportujące, podobnie jak transporter wychwytu wątrobowego OATP 1B1, (wartości IC_{50} były równe 2,3 $\mu\text{g/ml}$). Kliniczne znaczenie tych działań dla farmakokinetyki innych produktów leczniczych czy aktywności farmakologicznej innych przeciwnowotworowych produktów leczniczych nie jest znane.

Metabolizm

Lapatynib jest intensywnie metabolizowany, głównie przez CYP3A4 i CYP3A5, z małym udziałem CYP2C19 i CYP2C8, do różnych utlenionych metabolitów, z których żaden nie stanowi więcej niż 14% dawki wydalanej z kałem lub 10% stężenia lapatynibu w osoczu.

Lapatynib w klinicznie istotnych stężeniach hamuje *in vitro* CYP3A (K_i 0,6 do 2,3 $\mu\text{g/ml}$) i CYP2C8 (0,3 $\mu\text{g/ml}$). Lapatynib nie hamuje w istotny sposób następujących enzymów ludzkich mikrosomów wątrobowych: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 czy enzymów UGT (*in vitro* wartości IC_{50} były większe lub równe 6,9 $\mu\text{g/ml}$).

Eliminacja

Okres półtrwania lapatynibu mierzony po podaniu pojedynczej dawki zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki. Jednakże, podczas codziennego dawkowania lapatynibu stan stacjonarny uzyskuje się w ciągu 6 do 7 dni, co wskazuje na efektywny okres półtrwania 24 godziny. Lapatynib jest głównie eliminowany drogą metabolizmu przez CYP3A4/5. Wydzielanie do żółci może również mieć udział w eliminacji. Zasadniczą drogą wydalania lapatynibu i jego metabolitów jest kał. Ilość niezmienionego lapatynibu w kale osiąga medianę 27% (zakres od 3 do 67%) dawki podanej doustnie. Mniej niż 2% dawki podanej doustnie jest wydalane z moczem (w postaci lapatynibu i jego metabolitów).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących farmakokinetyki lapatynibu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ani u pacjentów poddawanych hemodializie. Dostępne dane wskazują, że nie ma potrzeby modyfikacji dawki leku u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Badano farmakokinetykę lapatynibu u pacjentów z umiarkowanymi ($n = 8$) lub ciężkimi ($n = 4$) zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio, 7-9 punktów w skali Child-Pugh i powyżej 9 punktów) i u 8 zdrowych ochotników w grupie kontrolnej. Systemowa ekspozycja (AUC) na lapatynib po podaniu pojedynczej doustnej dawki 100 mg zwiększyła się o około 56% i 85% u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, odpowiednio. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania lapatynibu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badano działanie lapatynibu u ciężarnych szczurów i królików, którym podawano doustnie dawki 30, 60, 120 mg/kg mc./dobę. Nie stwierdzono działania teratogennego, jednakże u szczurów po zastosowaniu dawki ≥ 60 mg/kg mc./dobę (4-krotność oczekiwanej klinicznie ekspozycji u ludzi) stwierdzono mniejsze anomalie (lewostronne położenie tętnicy pępowinowej, żebro szyjne, przedwczesne kostnienie). U królików stosowanie lapatynibu związane było z toksycznością matczyną po zastosowaniu dawek 60 i 120 mg/kg mc./dobę (8% i 23% oczekiwanej klinicznie ekspozycji u

ludzi, odpowiednio) i poronieniami po zastosowaniu dawki 120 mg/kg mc./dobę. Po zastosowaniu dawek ≥ 60 mg/kg mc./dobę stwierdzano zmniejszenie masy płodów i mniejsze zaburzenia układu szkieletowego. W badaniu prenatalnego i postnatalnego rozwoju u szczurów, obserwowano zmniejszenie przeżycia młodych pomiędzy dniem narodzin i 21. dniem życia po zastosowaniu dawki 60 mg/kg mc./dobę lub większej (5-krotność oczekiwanej klinicznie ekspozycji u ludzi). Największa dawka nie dająca takich efektów wynosiła w tym badaniu 20 mg/kg mc./dobę.

W badaniach rakotwórczości po doustnym podaniu lapatynibu odnotowano ciężkie zmiany skórne po podaniu największych badanych dawek, po których ekspozycja na lek oceniana na podstawie AUC była do dwóch razy większa u myszy i samców szczurów i do 15 razy większa u samic szczurów w porównaniu z ekspozycją u ludzi po podaniu lapatynibu w dawce 1250 mg raz na dobę. Nie stwierdzono działania rakotwórczego u myszy. U szczurów w niektórych grupach stwierdzono zwiększenie częstości występowania łagodnych naczynek krezkowych węzłów chłonnych w porównaniu z grupą kontrolną. Stwierdzono również zwiększenie częstości występowania zawałów nerki oraz martwicy brodawek nerkowych u samic szczurów po ekspozycji 7 i 10 razy większej w porównaniu z ekspozycją u ludzi po podaniu lapatynibu w dawce 1250 mg raz na dobę. Znaczenie tych wyników dla ludzi nie zostało określone.

U szczurów nie stwierdzono wpływu na czynność gonad męskich i żeńskich, kojarzenie się lub płodność po zastosowaniu dawek do 120 mg/kg mc./dobę (samice) i do 180 mg/kg mc./dobę (samce) (8-krotność i 3-krotność oczekiwanej klinicznie ekspozycji u ludzi). Wpływ na płodność człowieka nie jest znany.

Nie stwierdzono działania klastogennego ani mutagennego lapatynibu w serii testów obejmujących test aberracji chromosomów chomika chińskiego, płytkowy test Ames, test aberracji chromosomów ludzkich limfocytów i test aberracji chromosomów szpiku kostnego szczura *in vivo*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon (K30)
Glikolan sodowy skrobi (Typ A)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400
Polisorbat 80
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry

2 lata

Butelki

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tyverb jest dostępny w blisterach lub w butelkach.

Blistry

Dawkowanie w leczeniu skojarzonym Tyverb / kapecytabina

Każde opakowanie produktu leczniczego Tyverb zawiera 70 tabletek powlekanych w blisterach (poliamid / aluminium / polichlorek winylu / aluminium) po 10 tabletek każdy. Każdy blister ma na środku perforację umożliwiającą podzielenie go na części zawierające dobową dawkę 5 tabletek.

Opakowanie zbiorcze zawiera 140 tabletek powlekanych (2 opakowania po 70 tabletek).

Dawkowanie w leczeniu skojarzonym Tyverb / inhibitor aromatazy

Każde opakowanie produktu leczniczego Tyverb zawiera 84 tabletki powlekane w blisterach (poliamid / aluminium / polichlorek winylu / aluminium) po 12 tabletek każdy. Każdy blister ma na środku perforację umożliwiającą podzielenie go na części zawierające dobową dawkę 6 tabletek.

Butelki

Tyverb jest również dostępny w butelkach z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierających 70, 84, 105 lub 140 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/440/001-007

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 czerwca 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 czerwca 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU

CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.