

Tyverb

M R (F)**Novartis**

Filmdragerad tablett 250 mg

(Ovala, bikonvexa gula filmdragerade tabletter, märkta med GS XJG på ena sidan.)

Antineoplastiska medel, human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2 (HER2) tyrosinkinashämmare

Aktiv substans:

Lapatinib

ATC-kod:

L01EH01

Läkemedel från Novartis omfattas av Läkemedelsförsäkringen. Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast i kombination med trastuzumab för patienter med hormonreceptornegativ metastaserad sjukdom som har progredierat på tidigare behandling med trastuzumab i kombination med kemoterapi

Indikationer

Tyverb är indicerat för behandling av vuxna patienter med bröstcancer, vars tumörer överuttrycker HER2 (ErbB2);

- i kombination med capecitabin för patienter med avancerad eller metastaserad sjukdom som progredierat efter tidigare behandling vilken måste ha omfattat antracyklin och taxan och behandling med trastuzumab vid metastaserad sjukdom (se avsnitt Farmakodynamik).
- i kombination med trastuzumab för patienter med hormonreceptornegativ metastaserad sjukdom som har progredierat på tidigare behandling med trastuzumab i kombination med kemoterapi (se avsnitt Farmakodynamik).
- i kombination med en aromatashämmare för postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv metastatisk sjukdom som för närvarande inte är avsedd att behandlas med kemoterapi. Patienterna i registreringsstudien hade inte tidigare behandlats med trastuzumab eller en aromatashämmare (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik). Det finns inga tillgängliga data för effekten av denna kombination i jämförelse med trastuzumab i kombination med en aromatashämmare hos denna patientpopulation.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne, som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Behandling med Tyverb ska endast påbörjas av läkare som har erfarenhet av behandling med läkemedel mot cancer.

Tumörer som överuttrycker HER2 (ErbB2) definieras av IHC3+, eller IHC2+ med genamplifiering, eller enbart genamplifiering.

Bestämning av HER2-status ska ske med noggranna och validerade metoder.

Dosering

Dosering av kombinationen Tyverb/capecitabin

Den rekommenderade dosen av Tyverb är 1250 mg (alltså fem tabletter) en gång dagligen kontinuerligt.

Den rekommenderade dosen av capecitabin är 2000 mg/m²/dag, tagen i 2 doser med 12 timmars intervall. Doseringen ska ske dag 1-14 under en 21-dagarscykel (se avsnitt Farmakodynamik).

Capecitabin ska tas till maten eller senast 30 minuter efter måltid. Läs den fullständiga förskrivningsinformationen för capecitabin.

Dosering av kombinationen Tyverb/trastuzumab

Den rekommenderade dosen av Tyverb är 1000 mg (alltså fyra tabletter) en gång dagligen.

Den rekommenderade dosen av trastuzumab är 4 mg/kg administrerat som en intravenös laddningsdos, följt av 2 mg/kg intravenöst per vecka (se avsnitt Farmakodynamik). Läs den fullständiga förskrivningsinformationen för trastuzumab.

Dosering av kombinationen Tyverb/aromatashämmare

Den rekommenderade dosen av Tyverb är 1500 mg (alltså sex tabletter) en gång dagligen.

Läs den fullständiga förskrivningsinformationen för den samadministrerade aromatashämmaren för doseringsuppgifter.

Doseringsuppskjutning och dosreduktion

Hjärthändelser

Tyverb ska sättas ut hos patienter med symtom som sammanhänger med att ejektionsfraktionen för vänster kammare (LVEF) minskar till en nivå som motsvarar grad 3 eller mer enligt National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), eller vilkas LVEF minskar till ett värde som ligger under normalintervallet för kliniken (se avsnitt Varningar och försiktighet). Behandling med Tyverb kan återupptas med reducerad dos (750 mg/dag vid administrering tillsammans med trastuzumab, 1000 mg/dag vid administrering tillsammans med capecitabin eller 1250 mg/dag vid administrering tillsammans med en aromatashämmare) efter minst 2 veckors uppehåll och om LVEF återgår till normala värden och patienten är asymtomatisk.

Interstitiell lungsjukdom/pneumonit

Tyverb ska sättas ut hos patienter med pulmonella symtom som motsvarar grad 3 eller högre enligt NCI CTCAE (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Diarré

Doseringen av Tyverb ska avbrytas hos patienter med diarré som är NCI CTCAE grad 3 eller grad 1 till 2 med komplicerande faktorer (måttliga till kraftiga kramper i buken, illamående eller kräkningar högre eller lika med NCI CTCAE grad 2, påverkan av allmäntillstånd, feber, sepsis, neutropeni, blod i avföringen eller dehydrering) (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar). Tyverb kan återintroduceras med en lägre dos (reducerad från 1000 mg/dag till 750 mg/dag, från 1250 mg/dag till 1000 mg/dag eller från 1500 mg/dag till 1250 mg/dag) när diarrén avtagit till grad 1 eller lägre. Doseringen av Tyverb ska avslutas permanent hos patienter med diarré som är NCI CTCAE grad 4.

Annan toxicitet

Utsättning eller uppskjutande av Tyverb kan övervägas när en patient utvecklar symtom på toxicitet som uppnår eller överskrider grad 2 enligt NCI CTCAE. Behandlingen kan återupptas när toxiciteten förbättras till eller underskrider grad 1 vid 1000 mg/dag vid administrering tillsammans med trastuzumab, 1250 mg/dag vid administrering tillsammans med capecitabin eller 1500 mg/dag vid administrering tillsammans med en aromatashämmare. Om toxiciteten återkommer ska behandlingen med Tyverb återupptas med en lägre dos (750 mg/dag vid administrering tillsammans med trastuzumab, 1000 mg/dag vid administrering tillsammans med capecitabin eller 1250 mg/dag vid administrering tillsammans med en aromatashämmare).

Nedsatt njurfunktion

För patienter med lätt till måttlig nedsättning av njurfunktionen krävs ingen dosjustering. Försiktighet ska iakttas för patienter med svår nedsättning av njurfunktionen, eftersom erfarenheter saknas från användning av Tyverb i denna population (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

Tyverb ska sättas ut om förändringarna i leverfunktionen är svåra och patienten ska inte behandlas igen (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Försiktighet ska iakttas vid Tyverb-behandling till patienter med måttlig till svår nedsättning av leverfunktionen, på grund av den ökade exponeringen för läkemedlet som då kan förväntas. Det finns inte tillräckliga uppgifter tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion för att kunna ge en rekommendation beträffande dosjustering (se avsnitt Farmakokinetik).

Äldre

Det finns endast begränsade uppgifter om användning av Tyverb/capecitabin och Tyverb/trastuzumab till patienter i åldrarna ≥ 65 år.

I den kliniska fas III-studien av Tyverb i kombination med letrozol var 44 % av det totala antalet hormonreceptorpositiva metastatiska bröstcancerpatienter (intent-to-treat-population N=642) i åldrarna ≥ 65 år. Inga generella skillnader i effekt och säkerhet observerades för kombinationen av Tyverb och letrozol mellan dessa patienter och patienter i åldrarna < 65 år.

Pediatriisk population

Säkerhet och effekt för Tyverb har ännu inte fastställts för barn under 18 års ålder.

Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Tyverb är för oral användning.

Den dagliga Tyverb-dosen ska inte delas upp. Tyverb ska tas antingen minst en timme före eller minst en timme efter måltid. För att minimera variabiliteten hos den enskilda patienten ska administreringen av Tyverb standardiseras i förhållande till måltidsintaget, till exempel genom att alltid tas en timme före en måltid (se avsnitt Interaktioner och Farmakokinetik för information om absorption).

Missade doser ska inte ersättas, och doseringen ska återupptas med nästa planerade dagliga dos (se avsnitt Överdoserings).

Den fullständiga förskrivningsinformationen för det samadministrerade läkemedlet bör läsas för att inhämta relevanta uppgifter om dosering, bland annat eventuella dosminskningar, kontraindikationer och säkerhetsinformation.

Varningar och försiktighet

Data har visat att Tyverb i kombination med kemoterapi är mindre effektivt än när trastuzumab kombineras med kemoterapi.

Kardiotoxicitet

Tyverb har förknippats med rapporter om reducerad LVEF (se avsnitt Biverkningar). Tyverb har inte utvärderats hos patienter med symtomatisk hjärtsvikt. Försiktighet ska iakttas vid behandling med Tyverb till patienter med tillstånd som skulle kunna försämra vänsterkammarfunktionen (vilket även gäller samadministrering med potentiellt kardiotoxiska läkemedel). Utvärdering av hjärtfunktionen, bland annat LVEF-bestämning, ska utföras hos alla patienter innan behandling med Tyverb påbörjas, för att säkerställa att patientens LVEF vid behandlingsstart ligger inom normalintervallet för kliniken. LVEF ska följas fortlöpande under behandlingen med Tyverb, för att säkerställa att LVEF inte sjunker till en oacceptabel nivå (se avsnitt Dosering). I vissa fall kan LVEF-sänkningen vara allvarlig och leda till hjärtsvikt. Fatale fall har rapporterats, dödsfallens kausalitet är osäker. I studier inom det kliniska utvecklingsprogrammet för lapatinib rapporterades hjärthändelser inklusive LVEF-sänkning hos cirka 1 % av patienterna. Symtomatiska LVEF-sänkningar observerades hos cirka 0,3 % av patienterna som fick lapatinib. När lapatinib administrerades tillsammans med trastuzumab vid metastaserande sjukdom i pivotalstudien var incidensen för hjärthändelser, inklusive LVEF-sänkning, emellertid högre (7 %) jämfört med armen med endast lapatinib (2 %). De hjärthändelser som observerades i studien var i beskaffenhet och allvarlighetsgrad jämförbara med de som setts tidigare med lapatinib.

En koncentrationsberoende ökning av QTc-intervallet sågs i en dedikerad, placebokontrollerad, crossover-studie hos patienter med solida tumörer i framskridet stadium.

Försiktighet ska iakttas om Tyverb administreras till patienter med tillstånd som skulle kunna resultera i förlängning av QTc (bland annat hypokalemi, hypomagnesemi och medfött långt QT-syndrom), samadministrering av andra läkemedel som man vet orsakar QT-förlängning eller tillstånd som ökar exponeringen av lapatinib, såsom samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare. Hypokalemi eller hypomagnesemi ska korrigeras före behandling. Elektrokardiogram med QT-mätning ska utföras före och en till två veckor efter påbörjad behandling med Tyverb. När det är kliniskt indicerat, t.ex. efter inledande av samtidig behandling som kan påverka QT eller som kan interagera med lapatinib, bör EKG-mätning också övervägas.

Interstitiell lungsjukdom och pneumonit

Lapatinib har förknippats med rapporter om pulmonell toxicitet, inklusive interstitiell lungsjukdom och pneumonit (se avsnitt Biverkningar). Patienten ska övervakas med avseende på symtom på pulmonell toxicitet (dyspné, hosta, feber) och behandlingen sätts ut hos patienter som får symtom som motsvarar grad 3 eller högre enligt NCI CTCAE. Pulmonell toxicitet kan vara allvarlig och leda till andningssvikt. Fatale fall har rapporterats, dödsfallens kausalitet är osäker.

Hepatotoxicitet

Hepatotoxicitet har förekommit vid användning av Tyverb och kan i sällsynta fall vara dödlig.

Hepatotoxicitet kan inträffa efter dagar till flera månader efter påbörjad behandling. När behandlingen inleds ska patienten informeras om risken för hepatotoxicitet. Leverfunktion (

transaminaser, bilirubin och alkaliskt fosfatas) ska kontrolleras innan behandlingen inleds och varje månad därefter eller efter kliniskt behov. Doseringen av Tyverb ska sättas ut om förändringarna i leverfunktionen är svåra och patienten ska inte behandlas igen. Patienter som är bärare av HLA-allelerna DQA1*02:01 och DRB1*07:01 har ökad risk för Tyverb-associerad hepatotoxicitet. I en stor randomiserad klinisk studie på Tyverb i monoterapi (n = 1194) var den kumulativa frekvensen av allvarlig leverskada (ALAT > 5 gånger den övre normalgränsen, NCI CTCAE grad 3) efter 1 års behandling totalt 2,8%. Den kumulativa frekvensen var hos bärare av allelerna DQA1*02:01 och DRB1*07:01 10,3% och hos icke-bärare 0,5%. Att vara bärare av HLA-riskalleler är vanligt (15 till 25%) i den kaukasiska, asiatiska, afrikanska och latinamerikanska befolkningen men mindre vanligt (1%) i den japanska befolkningen.

Försiktighet ska iakttas vid behandling med Tyverb av patienter med måttlig till svår nedsättning av leverfunktionen och till patienter med svår nedsättning av njurfunktionen (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik).

Diarré

Diarré, inklusive svår diarré, har rapporterats i samband med behandling med Tyverb (se avsnitt Biverkningar). Diarré kan vara potentiellt livshotande om den åtföljs av dehydrering, njurinsufficiens, neutropeni och/eller elektrolytbalans och dödsfall har rapporterats. Diarré uppkommer generellt tidigt under behandling med Tyverb, hälften av de patienterna som får diarré upplever den första gången inom 6 dagar. Den varar vanligtvis i 4-5 dagar. Tyverbinducerad diarré är vanligtvis av låg grad, och

allvarlig diarré av NCI CTCAE graderna 3 och 4 uppkommer hos < 10% respektive 1% av patienterna. I början av behandlingen ska patientens tarmtömningsmönster och eventuella andra symtom (t.ex. feber, krampsmärta, illamående, kräkning, yrsel och törst) kontrolleras så att förändringar under behandlingen kan identifieras och patienter som löper större risk för diarré lättare kan identifieras. Patienten ska instrueras att omedelbart rapportera alla förändringar av tarmtömningsmönstret. I potentiellt allvarliga fall av diarré bör mätning av antalet neutrofiler och kroppstemperatur övervägas. Det är viktigt att diarré behandlas proaktivt med läkemedel mot diarré. Svåra fall av diarré kan kräva oral eller intravenös tillförsel av elektrolyter och vätska, användning av antibiotika såsom fluorokinoloner (särskilt vid diarré som kvarstår i mer än 24 timmar, om feber förekommer, eller vid neutropeni grad 3 eller 4) och seponering eller uppskjutande av behandlingen med Tyverb (se avsnitt Dosering – doseringsuppskjutning och dosreduktion – diarré).

Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner har rapporterats med Tyverb. Om erythema multiforme eller livshotande reaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys (t.ex. gradvis tilltagande hudutslag ofta med blåsor eller slemhinneskador) misstänks, avbryt behandlingen med Tyverb.

Samtidig behandling med substanser som hämmar eller inducerar CYP3A4

Samtidig behandling med substanser som inducerar CYP3A4 ska undvikas, på grund av risken för minskad exponering för lapatinib (se avsnitt Interaktioner).

Samtidig behandling med substanser som är starkt hämmande för CYP3A4 ska undvikas, på grund av risken för ökad exponering för lapatinib (se avsnitt Interaktioner).

Grapefruktjuice ska undvikas under behandling med Tyverb (se avsnitt Interaktioner).

Samtidig tillförsel av Tyverb och oralt administrerade läkemedel med smala terapeutiska fönster som är substrat för CYP3A4 och/eller CYP2C8 ska undvikas (se avsnitt Interaktioner).

Samtidig behandling med substanser som ökar gastriskt pH ska undvikas, eftersom löslighet och absorption av lapatinib kan minska (se avsnitt Interaktioner).

Tyverb innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Effekter av andra läkemedel på lapatinib

Tyverb metaboliseras främst av CYP3A (se avsnitt Farmakokinetik).

Hos friska frivilliga som fick ketokonazol, en stark CYP3A4-hämmare, med doseringen 200 mg två gånger dagligen i 7

dag, ökade den systemiska exponeringen för Tyverb (100 mg dagligen) ungefär 3,6 gånger, och halveringstiden förlängdes 1,7 gånger. Samtidig tillförsel av Tyverb och starka CYP3A4-hämmare (t ex ritonavir, sakvinavir, telitromycin, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, nefazodon) ska undvikas. Samtidig tillförsel av Tyverb och måttliga CYP3A4-hämmare ska ske med försiktighet, och eventuella kliniska biverkningar ska övervakas noggrant.

Hos friska frivilliga som fick karbamazepin, en inducerare för CYP3A4, med doseringen 100 mg två gånger dagligen i 3 dagar, och 200 mg två gånger dagligen i 17 dagar, minskade den systemiska exponeringen för lapatinib med ungefär 72%. Samtidig tillförsel av Tyverb och kända inducerare för CYP3A4 (t ex rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenytoin eller Hypericum perforatum (johannesört)) ska undvikas.

Tyverb är ett substrat för transportproteinerna Pgp och BCRP. Substanser som hämmar (ketokonazol, itrakonazol, kinidin, verapamil, ciklosporin och erytromycin) eller inducerar (rifampicin och johannesört) dessa proteiner kan förändra exponeringen och/eller distributionen av lapatinib (se avsnitt Farmakokinetik).

Tyverbs löslighet är pH-beroende. Samtidig behandling med substanser som ökar gastriskt pH ska undvikas, eftersom löslighet och absorptionen av lapatinib kan minska. Förbehandling med en protonpumpshämmare (esomeprazol) minskade lapatinibexponeringen med i genomsnitt 27% (spridning: 6% till 49%). Denna effekt minskar med ökande ålder från uppskattningsvis 40 till 60 år.

Effekter av lapatinib på andra läkemedel

Lapatinib hämmar CYP3A4 *in vitro* vid kliniskt relevanta koncentrationer. Samadministrering av Tyverb och oralt administrerat midazolam resulterade i en omkring 45-procentig ökning av AUC för midazolam. Det fanns ingen kliniskt meningsfull ökning av AUC när midazolam doserades intravenöst. Samtidig tillförsel av Tyverb och oralt administrerade läkemedel med smala terapeutiska fönster som är substrat för CYP3A4 (t.ex. cisaprid, pimoqid eller kinidin) ska undvikas (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Lapatinib hämmar CYP2C8 *in vitro* vid kliniskt relevanta koncentrationer. Samtidig behandling med Tyverb och läkemedel med smala terapeutiska fönster som är substrat för CYP2C8 (t.ex. repaglinid) ska undvikas (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Samtidig tillförsel av lapatinib med intravenöst paklitaxel ökade exponeringen av paklitaxel med 23 % på grund av att lapatinib hämmar CYP2C8 och/eller Pgp. En ökning av incidensen och svårighetsgraden av diarré och neutropeni har observerats med denna kombination i kliniska studier. Försiktighet rekommenderas om lapatinib ges samtidigt med paklitaxel.

Samtidig tillförsel av lapatinib med intravenöst tillförd docetaxel påverkade inte AUC eller $C_{\max}$ signifikant för någon av de aktiva substanserna. Förekomsten av docetaxel-inducerad neutropeni var däremot ökad.

Samtidig tillförsel av Tyverb och irinotekan (vid administrering som en del av FOLFIRI-regimen) resulterade i en omkring 40-procentig ökning av AUC för SN 38, den aktiva metaboliten av irinotekan. Den exakta mekanismen för denna interaktion är inte känd, men den antas bero på att lapatinib hämmar ett eller flera transportprotein er. Biverkningar ska övervakas noga om Tyverb samadministreras med irinotekan och en dosminskning av irinotekan ska övervägas.

Lapatinib hämmar transportproteinet Pgp *in vitro* vid kliniskt relevanta koncentrationer. Samtidig administrering av lapatinib med oralt administrerat digoxin resulterade i en ca 80 % ökning av AUC för digoxin. Försiktighet bör iakttas när lapatinib ges samtidigt med läkemedel med smala terapeutiska fönster och som är substrat till Pgp. En minskning av dosen av Pgp-substrat bör då övervägas.

Lapatinib hämmar transportproteinerna BCRP och OATP1B1 *in vitro* . Den kliniska relevansen av detta har ännu inte fastställts. Det kan inte uteslutas att lapatinib kan påverka farmakokinetiken hos BCRP (t ex topotekan) och OATP1B1 (t ex rosuvastatin) (se avsnitt Farmakokinetik).

Samtidig tillförsel av Tyverb och capecitabin, letrozol eller trastuzumab påverkade inte farmakokinetiken för dessa läkemedel på något meningsfullt sätt (eller för metaboliterna till capecitabin) eller för lapatinib.

Interaktioner med mat och dryck

Biotillgängligheten för lapatinib ökar med en faktor omkring 4 vid samtidigt intag av föda, beroende bland annat på matens

fettinnehåll. Beroende på typ av föda är biotillgängligheten för lapatinib dessutom cirka 2-3 gånger högre när lapatinib intas 1 timme efter föda än jämfört med 1 timme före dagens första måltid (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik).

Grapefruktjuice kan hämma CYP3A4 i tarmväggen och därigenom öka biotillgängligheten av lapatinib, varför grapefruktjuice ska undvikas under behandling med Tyverb.

Graviditet

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder ska uppmanas använda effektiva preventivmedel och undvika att bli gravida under behandlingen med Tyverb och under minst 5 dagar efter den sista dosen.

Graviditet

Adekvata data från användning av Tyverb hos gravida kvinnor saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Den potentiella risken för människa är okänd.

Tyverb ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Säker användning av Tyverb under amning har inte fastställts. Det är inte känt om lapatinib utsöndras i bröstmjölken. Hos råtta

konstaterades nedsatt tillväxt hos ungar som exponerades för lapatinib via bröstmjolk. Kvinnor måste upphöra att amma under behandling med Tyverb och i minst 5 dagar efter den sista dosen.

Fertilitet

Det finns inte tillräckliga data från användning av Tyverb hos kvinnor i fertil ålder.

Trafik

Tyverb har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Farmakologin för lapatinib ger inte underlag för en förutsägelse om negativa effekter i detta sammanhang. Vid bedömning av patientens förmåga att utföra uppgifter som kräver omdöme, motorisk färdighet eller kognitiv förmåga måste patientens kliniska status vägas in, liksom säkerhetsprofilen för lapatinib.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för lapatinib har undersökts vid monoterapi och i kombination med andra kemoterapeutiska substanser mot olika cancertyper hos fler än 20 000 patienter, bland annat 198 patienter som erhöll lapatinib i kombination med capecitabin, 149 patienter som erhöll lapatinib i kombination med trastuzumab och 654 patienter som erhöll lapatinib i kombination med letrozol (se avsnitt Farmakodynamik).

De vanligaste biverkningarna (>25 %) vid behandling med lapatinib var gastrointestinala besvär (t.ex. diarré, illamående, kräkningar) och utslag. Palmar/plantar erytrodysestesi (PPE) var också vanlig (>25 %) när lapatinib administrerades i kombination

med capecitabin. Incidensen av PPE var likartad vid behandling med lapatinib plus capecitabin respektive med enbart capecitabin. Diarré var den vanligaste biverkning som ledde till behandlingsavbrott när lapatinib administrerades i kombination med capecitabin eller med letrozol.

Inga ytterligare biverkningar har rapporterats i samband med lapatinib i kombination med trastuzumab. Det fanns en ökad incidens av hjärttoxicitet, men dessa händelser var jämförbara i art och svårighetsgrad med de som rapporterats från det kliniska programmet för lapatinib (se avsnitt Varningar och försiktighet – hjärttoxicitet). Dessa data är baserade på exponering för denna kombination i 149 patienter i den pivotala studien.

Tabulerad lista över biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats ha orsakssamband med enbart lapatinib eller lapatinib i kombination med capecitabin, trastuzumab eller letrozol.

Följande konvention har tillämpats vid indelning i frekvensklasser: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); samt okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Immunsystemet	
Sällsynta	

	Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi (se avsnitt Kontraindikationer)
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Anorexi
Psykiska störningar	
Mycket vanliga	Sömnlöshet*
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk [†]
Vanliga	Huvudvärk*
Hjärtat	
Vanliga	Reducerad ejektionsfraktion för vänster kammare (se avsnitt Dosering – dosreduktion – hjärthändelser, samt avsnitt Varningar och försiktighet)
Ingen känd frekvens	Ventrikulärrytmier/Torsades de pointes, QT-förlängning på elektrokardiogram**
Blodkärl	
Mycket vanliga	Värmevallningar [†]
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanliga	Epistaxi [†] , hosta [†] , dyspné [†]
Mindre vanliga	Interstitiell lungsjukdom/pneumonit
Ingen känd frekvens	Pulmonell arteriell hypertension* *
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	

	Diarré, som kan leda till uttorkning (se avsnitt Dosering – doseringsuppskjutning och dosre- duktion – annan toxicitet, samt avsnitt Varningar och försiktighet), illamående, kräkning, dyspepsi*, stomatit*, förstoppning*, buksmärta*
Vanliga	Förstoppning [†]
Lever och gallvägar	
Vanliga	Hyperbilirubinemi, hepatotoxicitet (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Utslag (inklusive acneiform derm- atit) (se avsnitt Dosering – doseringsuppskjutning och dosre- duktion – annan toxicitet), torr hud* [†] , palmar/plantar erytrodysestesi*, alopeci [†] , klåda [†]
Vanliga	Nagelbesvär inklusive paronyki, hudfissurer.
Ingen känd frekvens	Allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN)**
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	Smärtor i ben och armar* [†] , ont i ryggen* [†] , artralgi [†]

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Trötthet, slemhinneinflammation*, asteni [†]
* Dessa biverkningar iaktogs när lapatinib administrerades i kombination med capecitabin. [†] Dessa biverkningar iaktogs när lapatinib administrerades i kombination med letrozol. ** Biverkningar från spontana rapporter och litteratur.	

Beskrivning av utvalda biverkningar

Minskad ejektionsfraktion från vänster kammare och QT-intervallförlängning

Reducerad ejektionsfraktion från vänster kammare (LVEF) har rapporterats hos omkring 1 % av de patienter som fått lapatinib. I 70 % av fallen var förändringen asymtomatisk. Reduktionen av LVEF gick tillbaka eller förbättrades hos över 70 % av fallen, hos ungefär 60 % av dessa när behandlingen med lapatinib upphörde och hos ungefär 40 % fortsatte behandlingen med lapatinib. Symtomatisk reduktion av LVEF observerades hos cirka 0,3 % av de patienter som behandlades med enbart lapatinib eller i kombination med andra läkemedel mot cancer. Till de observerade biverkningarna hörde dyspné, hjärtsvikt och hjärtklappning. Totalt återhämtade sig 58 % av dessa symtomatiska patienter. Reduktion av LVEF rapporterades av 2,5 % av de patienter som fick lapatinib plus capecitabin, vilket ska jämföras med 1,0 % av de patienter som fick enbart capecitabin. Reduktion av LVEF rapporterades av 3,1 % av de patienter som fick lapatinib plus letrozol, vilket ska jämföras med 1,3 % av de patienter som fick letrozol plus placebo. LVEF-sänkningar rapporterades hos 6,7 % av patienterna som fick

lapatinib i kombination med trastuzumab jämfört med 2,1 % av patienterna som fick endast lapatinib.

En koncentrationsberoende ökning av QTcF (största genomsnittliga skillnad i QTcF 8,75 ms; 90 % KI 4,08, 13,42) observerades i en dedikerad QT-studie hos patienter med solida tumörer i framskridet stadium (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Diarré

Diarré förekom hos cirka 65 % av de patienter som fick lapatinib i kombination med capecitabin, hos 64 % av de patienter som fick lapatinib i kombination med letrozol och hos 62 % av de patienter som fick lapatinib i kombination med trastuzumab. De flesta av diarréfallen tillhörde grad 1 eller 2 och medförde inte att behandlingen med lapatinib behövde avbrytas. Diarré svarar bra på proaktiv behandling (se avsnitt Varningar och försiktighet). Ett fåtal fall av akut njursvikt har dock rapporterats, som följd av svår uttorkning på grund av diarré.

Utslag

Utslag förekom hos cirka 28 % av de patienter som fick lapatinib i kombination med capecitabin, hos 45 % av de patienter som fick lapatinib i kombination med letrozol och hos 23 % av de patienter som fick lapatinib i kombination med trastuzumab. Utslagen var oftast av lindrig grad och medförde inte att behandlingen med lapatinib behövde avbrytas. Förskrivande läkare tillråds att göra en hudundersökning före behandling och regelbundet under behandlingen. Patienter som drabbas av hudreaktioner ska uppmanas att undvika exponering för solljus och använda solskyddskräm med ett brett spektrum och solskyddsfaktor (SPF) ≥ 30 . Om en hudreaktion uppstår ska en helkroppsundersökning

utföras vid varje besök till en månad efter återhämtning. Patienter med omfattande eller ihållande hudreaktioner ska remitteras till dermatolog.

Hepatotoxicitet

Risken för lapatinib-inducerad hepatotoxicitet var associerad med bärande av HLA-allelerna DQA1*02:01 och DRB1*07:01 (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Det finns inget specifikt motgift mot hämning av tyrosinfosforylering hos EGFR (ErbB1) och/eller HER2 (ErbB2). Den största orala dos av lapatinib som har använts vid kliniska studier har varit 1 800 mg en gång dagligen.

Asymtomatiska och symtomatiska fall av överdosering har rapporterats hos patienter som behandlats med Tyverb. Hos patienter som tog upp till 5 000 mg lapatinib inkluderade de observerade symtomen kända händelser som förknippas med

lapatinib (se avsnitt *Biverkningar*) och i vissa fall öm hårbotten och/eller slemhinneinflammation. I ett enskilt fall där patienten tog 9000 mg lapatinib, observerades också sinustakykardi (med i övrigt normalt EKG).

Lapatinib utsöndras inte via njurarna i någon signifikant utsträckning, och är starkt bundet till plasmaproteiner, vilket innebär att hemodialys inte kan förväntas vara en effektiv metod för att påskynda elimineringen av lapatinib.

Ytterligare vård ska ges efter kliniskt behov eller enligt rekommendationer från giftinformationscentral, om sådan finns.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Lapatinib är en 4-anilinkinazolin och hämmar de intracellulära tyrosinkinasdomänerna hos både EGFR- (ErbB1) och HER2- (ErbB2) receptorer (beräknade K_i^{app} -värden på 3nM respektive 13nM). Frigöringen från dessa receptorer går långsamt (halveringstiden är större än eller lika med 300 minuter). Lapatinib hämmar ErbB-driven tumörcellstillväxt *in vitro* och i olika djurmodeller.

Kombinationen av lapatinib och trastuzumab kan erbjuda kompletterande verkningsmekanismer samt möjliga, icke-överlappande resistensmekanismer. Den tillväxthämmande effekten av lapatinib har undersökts i cellinjer som konditionerats med trastuzumab. Lapatinib behöll signifikant aktivitet mot HER2-överuttryckande cellinjer som härrörde från bröstcancertumörer

och utvalts därför att de *in vitro* uppvisat långtidstillväxt i medier innehållande trastuzumab och var synergistisk i kombination med trastuzumab i dessa cellinjer.

Klinisk effekt och säkerhet

Kombinationsbehandling med Tyverb och capecitabin

Effekten och säkerheten hos Tyverb i kombination med capecitabin vid behandling av bröstcancerpatienter med god funktionsstatus undersöktes i en randomiserad fas III-studie. De patienter som fick medverka i studien hade lokalt framskriden eller metastatisk bröstcancer med överuttryck av HER2, där cancer fortskridit trots behandling med taxan, antracyclin och trastuzumab. LVEF mättes för alla patienter (med ultraljud [ECG] eller multi gated acquisition scan [MUGA]) innan behandlingen med Tyverb inleddes, för att kontrollera att LVEF vid baslinjen låg inom klinikkens normalintervall. Under den kliniska studien mättes LVEF med ett intervall på omkring åtta veckor under behandlingen med Tyverb, för att säkerställa att det inte sjönk till under normalintervallens nedre gräns. I flertalet (över 60 % av händelserna) av de fall där LVEF sjönk observerades detta under de första nio veckornas behandling, men data från långtidsexponering är begränsade.

Patienterna randomiserades till att få antingen Tyverb 1250 mg en gång dagligen (kontinuerligt) plus capecitabin ($2000 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ på dagarna 1-14 i varje 21-dagarscykel), eller enbart capecitabin ($2500 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ på dagarna 1-14 i varje 21-dagarscykel). Primär endpoint var tid till progression (TTP). Utvärderingar gjordes av studieprövarna och av en oberoende granskningspanel som var blindad för behandlingen. Studien avbröts därför att resultaten av

en förutbestämd interimsanalys visade en förbättring i fråga om TTP hos de patienter som fick Tyverb plus capecitabin. Ytterligare 75 patienter rekryterades till studien från tidpunkten för interimsanalysen och fram till avslutad rekrytering. Prövarens analys av data vid slutet av rekryteringen redovisas i tabell 1.

Tabell 1 Uppgifter om tid till progression från studien EGF100151 (Tyverb/capecitabin)

	Prövningsledarens bedömning	
	Tyverb (1250 mg/dag)+ capecitabin (2000 mg/m ² /dag, dagarna 1-14 i varje 21-dagarscykel)	Capecitabin (2500 mg/m ² /dag, dagarna 1-14 i varje 21-dagarscykel)
	(N = 198)	(N = 201)
Antal TTP-händelser	121	126
Medianvärde för TTP (veckor)	23,9	18,3
Riskkvot	0,72	
(95% CI)	(0,56, 0,92)	
p-värde	0,008	

Den oberoende utvärderingen av uppgifterna visade också att när Tyverb gavs i kombination med capecitabin ökade tiden till progression signifikant (riskkvot 0,57 [95 % CI 0,43, 0,77] p=0,0001) jämfört med enbart capecitabin.

Resultaten från en uppdaterad analys av uppgifter om total överlevnad till den 28 september 2007 redovisas i tabell 2.

Tabell 2 Uppgifter om total överlevnad från studien EGF100151 (Tyverb/capecitabin)

	Tyverb (1250 mg/dag) + capecitabin (2000 mg/m ² /dag, dagarna 1-14 i varje 21-dagarscykel)	Capecitabin (2500 mg/m ² /dag, dagarna 1-14 i varje 21-dagarscykel)
	(N = 207)	(N = 201)
Antal patienter som avled	148	154
Median totalöverlevnad (veckor)	74,0	65,9
Risikkvot	0,9	
(95% CI)	(0,71, 1,12)	
p-värde	0,3	

I behandlingsarmen med kombinationsbehandling förelåg 4 fall (2%) med progression i CNS, jämfört 13 fall (6%) i behandlingsarmen med enbart capecitabin.

Data finns tillgänglig angående effekt och säkerhet av Tyverb i kombination med capecitabin jämfört med trastuzumab i kombination med capecitabin. I en randomiserad fas III-studie (EGF111438) (N = 540) jämfördes effekten av de två regimerna med avseende på förekomsten av CNS som plats för första relaps hos kvinnor med metastatisk bröstcancer med överuttryck av HER2 . Patienterna randomiserades till att få antingen Tyverb 1250 mg

en gång dagligen (kontinuerligt) plus capecitabin (2000 mg/m²/dag på dagarna 1-14 i varje 21-dagarscykel) eller trastuzumab (laddningsdos på 8 mg/kg följt av 6 mg/kg givet som infusion med tre veckors dosintervall) plus capecitabin (2500 mg/m²/dag, på dagarna 1-14 i varje 21-dagarscykel). Randomiseringen stratifierades med avseende på tidigare trastuzumab-behandling och antalet tidigare behandlingar vid metastaserad sjukdom. Studien avbröts eftersom interimsanalysen (N = 475) visade en låg förekomst av CNS-händelser samt bättre effekt i behandlingsarmen med trastuzumab plus capecitabin med avseende på progressionsfri överlevnad och total överlevnad (se resultat från final analys i tabell 3).

I behandlingsarmen med Tyverb plus capecitabin upplevde 8 patienter (3,2 %) CNS som ställe för första progression jämfört med 12 patienter (4,8 %) i behandlingsarmen med trastuzumab plus capecitabin.

Lapatinibs effekt på CNS-metastaser

Lapatinib har i termer av objektiva svar visat måttlig aktivitet vid behandling av etablerade CNS-metastaser. Som prevention av CNS -metastaser vid metastaserad och tidig bröstcancer var den observerade aktiviteten begränsad.

Tabell 3 Analyser av prövningsledarbedömd progressionsfri överlevnad och total överlevnad

	Prövningsledarbedömd PFS	Total överlevnad
--	-----------------------------	------------------

	Tyverb (1250 mg/dag) + capecitabin (2000 mg/m²/dag, dagarna 1-14 i varje 21 dagarscykel)	Trastuzumab (laddningsdosis på 8 mg/kg följt av 6 mg/kg givet som infusion med tre veckors dosintervall) + capecitabin (2500 mg/m²/dag, dagarna 1-14 i varje 21 dagarscykel)	Tyverb (1250 mg/dag) + capecitabin (2000 mg/m²/dag, dagarna 1-14 i varje 21 dagarscykel)	Trastuzumab (laddningsdosis på 8 mg/kg följt av 6 mg/kg givet som infusion med tre veckors dosi ntervall) + capecitabin (2500 mg/m²/dag, dagarna 1-14 i varje 21 dagarscykel)
ITT population				
N	271	269	271	269
Antal (%) med händelse¹	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
Kaplan-Meier estimat, månader ^a				
Median (95 % CI)	6,6 (5,7, 8,1)	8,0 (6,1, 8,9)	22,7 (19,5, -)	27,3 (23,7, -)
Stratifierad riskkvot ^b				
HR (95 % CI)	1,30 (1,04, 1,64)		1,34 (0,95, 1,90)	

p-värde	0,021		0,095	
Patienter som erhållit trastuzumab*				
N	167	159	167	159
Antal (%) med händelse ¹	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Median (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)	
Patienter som inte erhållit trastuzumab*				
N	104	110	104	110
Antal (%) med händelse ¹	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Median (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 = konfidensintervall				
a. PFS definierades som tiden från randomisering till det tidigaste datum för sjukdomsprogression eller död oavsett orsak, eller till dagen för censurering.				
b. Pike estimat av behandlingsriskkvot, <1 indikerar en lägre risk för Tyverb plus capecitabin jämfört med trastuzumab plus capecitabin.				
1. PFS händelse är progredierad eller död och OS händelse är död oavsett orsak.				
2. NE=median uppnåddes ej.				
* Post hoc analyser				

Kombinationsbehandling med Tyverb och trastuzumab

Effekt och säkerhet med lapatinib i kombination med trastuzumab vid metastaserande bröstcancer utvärderades i en randomiserad studie. Kvalificerade patienter var kvinnor med stadie IV ErbB2 genförstärkt (eller överuttryck av protein) metastaserande bröstcancer, vilka genomgått behandling med antracykliner och taxaner. Dessutom, i enlighet med protokollet, skulle patienterna, med metastaserande sjukdom, rapporterats av prövaren att ha progredierat vid senaste behandlingsregimen innehållande trastuzumab. Medianantalet tidigare regimer innehållande trastuzumab var tre. Patienterna randomiserades att antingen ges peroralt lapatinib 1 000 mg en gång dagligen plus trastuzumab 4 mg/kg administrerat som en intravenös laddningsdos, följt av 2 mg/kg intravenöst veckovis (N=148), eller peroralt lapatinib 1 500 mg en gång dagligen (N=148). Patienter vilka hade objektiv sjukdomsprogression efter att ha fått minst 4 veckors behandling med lapatinib i monoterapi var berättigade att byta till kombinationsbehandlingen. Av 148 patienter som gavs monoterapibehandling valdes 77 (52 %), vid tiden för sjukdomsprogression, att få kombinationsbehandling.

Progressionsfri överlevnad (PFS) var den primära målsättningen med studien, med behandlingssvar och total överlevnad (OS) som sekundära målsättningar. Medianåldern var 51 år, och 13 % var 65 år eller äldre. Nittiofyra procent (94 %) var kaukasier. De flesta patienterna i båda behandlingsarmarna hade visceral sjukdom (215 [73 %] patienter totalt). Dessutom var 150 [50 %] patienter hormonreceptornegativa. En sammanfattning av effektmål och

totalöverlevnadsdata redovisas i tabell 4. Resultat av subgruppsanalys baserat på en fördefinierad stratifieringsfaktor (hormonreceptorstatus) visas också i tabell 5.

Tabell 4 Progressionsfri överlevnad och övergripande överlevnadsdata (Tyverb/trastuzumab)

	Lapatinib plus trastuzumab (N = 148)	Lapatinib enbart (N = 148)
Median PFS ¹ , veckor (95% CI)	12,0 (8,1, 16,0)	8,1 (7,6, 9,0)
Riskkvot (95% CI)	0.73 (0.57, 0.93)	
P värde	0,008	
Svarsfrekvens, % (95% CI)	10,3 (5,9, 16,4)	6,9 (3,4, 12,3)
Dödsfall	105	113
Median överlevnad ¹ , månader (95% CI)	14,0 (11,9, 17,2)	9,5 (7,6, 12,0)
Riskkvot (95% CI)	0,74 (0,57, 0,97)	
P värde	0,,026	
PFS = progressionsfri överlevnad; CI = konfidensintervall. ¹ Kaplan-Meier estimat		

Tabell 5 Sammanfattning av PFS och OS för hormonreceptornegativa patienter

	Median PFS	Median OS
Lap+Tras	15,4 veckor (8,4, 16,9)	17.2 månader (13,9, 19,2)

Lap	8,2 veckor (7,4, 9,3)	8.9 månader (6,7, 11,8)
HR (95% CI)	0,73 (0,52, 1,03)	0,62 (0,42, 0,90)

Kombinationsbehandling med Tyverb och letrozol

Tyverb har studerats i kombination med letrozol för behandling av postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv (östrogenreceptorpositiv [ER] och/eller progesteronreceptorpositiv [PgR]) framskriden eller metastatisk bröstcancer.

Fas III-studien (EGF30008) var randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad. Till studien inkluderades patienter som inte tidigare erhållit behandling för sin metastatiska sjukdom.

Patienterna randomiserades till letrozol 2,5 mg en gång dagligen plus Tyverb 1 500 mg en gång dagligen eller letrozol tillsammans med placebo. Randomiseringen stratifierades genom sjukdomsställe och tid från utsättning av tidigare adjuvant antiöstrogenerapi. HER2-receptorstatus fastställdes retrospektivt genom tester av centralt laboratorium. Av alla patienter som randomiserats till behandling hade 219 patienter tumörer som överuttryckte HER2-receptorn och detta var den förutbestämda primära populationen för effektanalysen. Det fanns 952 patienter med HER2-negativa tumörer och totalt 115 patienter med obekräftad HER2-status för tumören (inget tumörprov, inget analysresultat eller annan anledning).

Hos MBC-patienter med HER2-överuttryck var den prövarfastställda progressionsfria överlevnaden (PFS) signifikant längre med letrozol plus Tyverb jämfört med letrozol plus placebo. I den HER2-negativa

populationen sågs ingen fördel i PFS när letrozol plus Tyverb jämfördes med letrozol plus placebo (se tabell 6).

Tabell 6 Uppgifter om progressionsfri överlevnad från studien EGF30008 (Tyverb/letrozol)

	Population med överuttryck av HER2		HER2-negativ population	
	N = 111	N = 108	N = 478	N = 474
	Tyverb 1500 mg/dag + Letrozol 2,5 mg/dag	Letrozol 2,5 mg/dag + placebo	Tyverb 1500 mg/dag + Letrozol 2,5 mg/dag	Letrozol 2,5 mg/dag + placebo
Median PFS, veckor (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)
Riskkvot	0,71 (0,53, 0,96)		0,90 (0,77, 1,05)	
P-värde	0,019		0,188	
Objektiv responsfrekvens (ORR)	27,9 %	14,8 %	32,6 %	31,6 %
Oddskvot	0,4 (0,2, 0,9)		0,9 (0,7, 1,3)	
P-värde	0,021		0,26	
Klinisk nyttokvot (CBR)	47,7 %	28,7 %	58,2 %	31,6 %
Oddskvot	0,4 (0,2, 0,8)		1,0 (0,7, 1,2)	
P-värde	0,003		0,199	
CI= konfidensintervall				

HER2-överuttryck = IHC 3+- och/eller FISH-positiv; HER2-negativ = IHC 0, 1+- eller 2+- och/eller FISH-negativ
 Klinisk nyttokvot definierades som fullständigt plus partiellt svar plus stabil sjukdom i ≥ 6 månader.

Vid tidpunkten för den finala PFS-analysen (med en mediantid för uppföljning på 2,64 år), var uppgifterna för total överlevnad inte mogna och det fanns ingen signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna i den HER2-positiva populationen. Detta hade inte förändrats vid en ytterligare uppföljning (mediantid för uppföljning > 7,5 år; tabell 7)

Tabell 7 Resultat för total överlevnad (OS) från studien EGF30008 (endast från den HER2-positiva populationen)

	Tyverb 1 500 mg/dag + Letrozol 2,5 mg/dag N=111	Letrozol 2,5 mg/dag + placebo N=108
Förbestämd analys av OS (genomförd vid tidpunkten för PFS-analys, 3 juni 2008)		
Median uppföljning (år)	2,64	2,64
Dödsfall (%)	50 (45)	54 (50)
Riskkvot ^a (95% CI) p-värde ^b	0,77 (0,52, 1,14); 0,185	
Final analys av OS (post hoc analys, 7 augusti 2013)		
Median uppföljning (år)	7,78	7,55
Dödsfall (%)	86 (77)	78 (72)
	0,97 (0,07, 1,33), 0,848	

Riskkvot (95% CI) p-värde	
Medianvärden från Kaplan-Meier analyser; HR och p-värden från Cox-regressionsmodeller korrigerade för viktiga prognostiska faktorer.	
a. Estimat av behandlingsriskkvot, <1 indikerar en lägre risk för letrozol 2,5 mg + lapatinib 1 500 mg jämfört med letrozol 2,5 mg + placebo. b. P-värde från Cox-regressions modell, stratifierad med avseende på sjukdomsställe och tidigare adjuvant behandling vid screening.	

Hjärtats elektrofysiologi

Effekten av lapatinib på QT-intervallet utvärderades i en enkelblind, placebokontrollerad, cross-over studie i en sekvens (placebo och aktiv behandling) hos patienter med solida tumörer i framskridet stadium (EGF114271) (n=58). Under den 4 dagar långa behandlingsperioden administrerades tre doser av matchande placebo med 12 timmars mellanrum på morgonen och kvällen på dag 1 och på morgonen dag 2. Detta följdes av tre doser av lapatinib 2000 mg administrerat på samma sätt. Prover, inklusive elektrokardiogram (EKG) och farmakokinetiska prover, togs före behandlingsstart och vid samma tidpunkter på dag 2 och dag 4.

I den utvärderbara populationen (n=37) var den största genomsnittliga skillnaden i QTcF (90 % CI) 8,75 ms (4,08; 13,42), vilken observerades 10 timmar efter intag av den tredje dosen lapatinib 2000 mg. Skillnaden i QTcF översteg tröskeln om 5 ms och den övre gränsen för det 90 %-iga konfidensintervallet

översteg tröskeln om 10 ms vid flera tidpunkter. Resultaten för den farmakodynamiska populationen (n=52) överensstämde med dem från den utvärderbara populationen (störst skillnad i QTcF (90 % KI) 7,91 ms (4,13; 11,68) observerades 10 timmar efter intag av den tredje dosen lapatinib 2000 mg).

Det finns ett positivt samband mellan plasmakoncentrationerna av lapatinib och $\Delta\Delta\text{QTcF}$. Lapatinib gav en maximal genomsnittskoncentration på 3920 (3450-4460) ng/ml (geometriskt medelvärde/95% KI) som översteg det geometriska medelvärdet $C_{\text{max,ss}}$ och 95% KI som observerats efter de godkända doseringsregimerna. En ytterligare ökning av den maximala exponeringen av lapatinib kan förväntas när lapatinib tas upprepade gånger med mat (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik) eller samtidigt med starka CYP3A4-hämmare. När lapatinib tas i kombination med starka CYP3A4-hämmare kan QTc-intervallet förväntas förlängas med 16,1 ms (12,6-20,3 ms) vilket visas i en modellbaserad förutsägelse (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Effekter av föda på lapatinibs exponering

Biotillgängligheten och därigenom plasmakoncentration av lapatinib ökar med föda, i relation till måltidens innehåll och tidpunkt. Intag av lapatinib en timme efter måltid resulterar i cirka 2-3 gånger högre systemisk exponering än jämfört med intag en timme före måltid (se avsnitt Interaktioner och Farmakokinetik).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Tyverb för alla grupper av den pediatrika populationen vid behandling av bröstcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Absorption

Den absoluta biotillgängligheten efter oral tillförsel av lapatinib är okänd, men den är ofullständig och den varierar (variationskoefficienten för AUC är cirka 70%).

Serumkoncentrationer uppträder efter en mediantid på 0,25 timmar (variationsbredd 0–1,5 timmar). Toppnivån i plasma ($C_{\max}$) för lapatinib uppnås omkring 4 timmar efter tillförsel. En daglig dos av 1 250 mg ger ett geometriskt medelvärde (variationskoefficient) för $C_{\max}$ vid steady state på 2,43 µg/ml (76%) och AUC-värden på 36,2 µg*h/ml (79%).

Den systemiska exponeringen för lapatinib ökas vid samtidigt intag av föda. AUC-värdena för lapatinib var cirka 3 respektive 4-faldigt högre ($C_{\max}$ cirka 2,5 respektive 3-faldigt högre) vid tillförsel tillsammans med en måltid med lågt fettinnehåll (5% fett [500 kcal]) respektive högt fettinnehåll (50% fett [1000 kcal]), än jämfört vid tillförsel i fastande tillstånd. Systemisk exponering av lapatinib påverkas också av tidpunkten för tillförseln i förhållande till födointaget. De genomsnittliga AUC-värdena var cirka 2-3-faldigt högre när lapatinib intogs 1 timme efter en måltid med lågt respektive högt fettinnehåll än jämfört med 1 timme före en frukost med lågt fettinnehåll.

Distribution

Lapatinib är i stor utsträckning bundet (över 99%) till albumin och surt alfa-1-glykoprotein. Studier *in vitro* indikerar att lapatinib fungerar som substrat för transportproteinerna BCRP (ABCG1) och p-glykoprotein (ABCB1). Lapatinib har också *in vitro* visat sig fungera som hämmare för dessa uttransportörer liksom för intransportören OATP 1B1 i levern, vid kliniskt relevanta koncentrationer (IC_{50} -värdena var 2,3 µg/ml). Den kliniska betydelsen är okänd av dessa effekter på farmakokinetiken för andra medicinska produkter eller på den farmakologiska aktiviteten hos andra läkemedel mot cancer.

Metabolism

Lapatinib metaboliseras i stor utsträckning, främst via CYP3A4 och CYP3A5, med mindre bidrag från CYP2C19 och CYP2C8, till olika oxiderade metaboliter, där ingen svarar för mer än 14 % av den dos som återvunnits i feces respektive 10 % av lapatinibkoncentrationen i plasma.

Lapatinib hämmar CYP3A (K_i 0,6–2,3 µg/ml) och CYP2C8 (0,3 µg/ml) *in vitro* vid kliniskt relevanta koncentrationer. Lapatinib hämmade inte signifikant följande enzymer i humana levermikrosomer: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 och CYP2D6, eller UGT-enzym (IC₅₀-värdena *in vitro* var större än eller lika med 6,9 µg/ml).

Eliminering

Halveringstiden för lapatinib, mätt efter enstaka doser, ökar med dosens storlek. Vid daglig tillförsel av lapatinib uppnås emellertid

ett steady state inom 6–7 dagar, vilket indikerar att den effektiva halveringstiden ligger på 24 timmar. Lapatinib elimineras i första hand genom metabolisering via CYP3A4/5. Utsöndring via gallan kan också svara för en del av elimineringen. Den primära utsöndringsvägen för lapatinib och dess metaboliter är via feces. Andelen oförändrad lapatinib som återfinns i feces efter en oral dos har medianvärdet 27 % (intervall 3–67 %). Mindre än 2 % av den tillförda orala dosen (mätt som lapatinib och metaboliter) utsöndras via urinen.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för lapatinib har inte studerats specifikt hos patienter med nedsatt njurfunktion, eller hos patienter som genomgår hemodialys. Tillgängliga data indikerar att ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttlig nedsättning av njurfunktionen.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för lapatinib har undersökts hos patienter med måttlig (n=8) eller svår (n=4) nedsättning av leverfunktionen (Child-Pugh-värde på 7–9 respektive över 9) och hos 8 friska patienter. Den systemiska exponeringen (AUC) för lapatinib efter en engångsdos på 100 mg ökade med cirka 56 % och 85 % hos patienter med måttlig respektive svår nedsättning av leverfunktionen. Lapatinib ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Prekliniska uppgifter

Lapatinib har studerats hos dräktiga råttor och kaniner, som fått orala doser på 30, 60 och 120 mg/kg/dag. Inga teratogena effekter noterades. Dock uppträdde mindre anomalier (navelartären på vänster sida, halsrevben och förtida förbening) uppträdde hos råttor vid ≥ 60 mg/kg/dag (4 gånger den förväntade humana kliniska exponeringen). Hos kanin noterades toxicitet hos modern vid 60 och 120 mg/kg/dag (8 % respektive 23 % av den förväntade humana kliniska exponeringen), och spontanaborter skedde vid 120 mg/kg/dag. Vid ≥ 60 mg/kg/dag noterades lägre födselvikter och smärre skelettvariationer. Vid studier av pre- och postnatal utveckling hos råttor noterades lägre överlevnad hos ungarna fram till 21 dagars ålder vid doser på 60 mg/kg/dag eller högre (5 gånger den förväntade humana kliniska exponeringen). Den största dos som kunde ges i denna studie utan att några effekter observerades var 20 mg/kg/dag.

I orala karcinogenicitetsstudier med lapatinib sågs svåra hudlesioner vid de högsta doserna som testades. Dessa doser gav exponeringar (mätt som AUC) upp till tvåfaldiga hos möss och hanråttor samt upp till 15-faldiga hos honråttor jämfört med exponeringen hos människa vid en dos av 1 250 mg lapatinib administrerat en gång dagligen. Det fanns inga tecken på karcinogenicitet hos möss. Hos råttor var incidensen av godartade hemangiom i mesenteriala lymfkörtlarna högre i vissa grupper än i jämförande kontroller. Det fanns också en ökning av njurinfarkter och papillärnekroser hos honråttor vid exponeringar som är 7- och 10-faldiga jämfört med exponeringen hos människa vid en dos av 1 250 mg lapatinib administrerad en gång dagligen. Relevansen av dessa fynd för människa är oklar.

Inga effekter noterades på könskörtlarnas funktion hos han- eller honråttor, på parning eller på fertilitet vid doser på upp till 120 mg/kg/dag (honor) respektive 180 mg/kg/dag (hanar) (8 respektive 3 gånger den förväntade humana kliniska exponeringen). Effekten på human fertilitet är okänd.

Lapatinib klassificerades inte som klastogent eller mutagent efter ett antal olika analyser, bland annat avvikelsestudie på kinesisk hamsterkromosom, Ames-test, avvikelsestudie på human lymfocytkromosom och avvikelsestudie *in vivo* av benmärgskromosomer hos råtta.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje filmdragerad tablett innehåller lapatinibditosylat monohydrat i en mängd som motsvarar 250 mg lapatinib.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa

Povidon (K30)

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Makrogol (400)

Polysorbat 80

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Lapatinib

Miljörisk: Användning av lapatinib har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Lapatinib bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Lapatinib har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 3.05 \text{ kg} \cdot 100 = 0.00042 \mu\text{g/L} = 0.42 \text{ ng/L}$$

Where:

A = 3.05 lapatinib (3.05 kg normalized to the free base; Mw 581.1 g/mol, from 4.9350 kg lapatinib monohydrate of the ditosylate salt; Mw 943.5 g/mol) (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0, if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Green Algae (Selenastrum caprocornutum):

IC50 96h (growth) > 17,300 µg/L (OECD 201) (Reference 5)

NOEC = 3,430 µg/L

Water flea (Daphnia magna):

Acute toxicity

No data

Water flea (Daphnia magna):

Chronic toxicity

NOEC 21 days (mortality) > 108 µg/L (OECD 211) (Reference 4)

NOEC 21 days (reproduction) < 108 µg/L*

* This was considered artefact due to limited solubility in water (< 1mg/L). There was no dose response observed for range of concentrations versus their reproductive effect. Overcoming the physicochemical characteristics of lapatinib to ensure adequate bioavailability was a major hurdle for the chronic aquatic studies. The completion of the Daphnia reproduction study could only be achieved by pre-conditioning of test vessels, daily renewal of test media and addressing the challenges inherent in achieving consistent chemistry with such a hydrophobic compound. In doing this the aim has to be to achieve a balance between the optimal conditions for the maintenance of the test species and the creation of those conditions which will lead to the highest levels of bioavailability of the test compound. For lapatinib, this resulted in

a significant degree of stress for the organisms (there was at least a 10% adult mortality in all exposed groups including controls) and, in turn, a lack of dose response was evident. The absence of a clear dose response implies that the effects observed at lower concentrations of lapatinib may reflect the additional stress imposed by the test conditions, a stress which is masked at higher concentrations of drug substance, therefore suggesting that the effects observed were an artefact.

Rainbow Trout (Oncorhynchus mykiss):

Acute toxicity

LC50 96 h (lethality) > 26,800 µg/L (OECD 203) (Reference 6)

NOEC ≥ 26,800 µg/L

Fathead minnow (Pimephales promelas):

Chronic toxicity

NOEC 28 days (growth) = 1 µg/L (OECD 210) (Reference 7)

Other ecotoxicity data:

Chironomid (Chironomus riparius)

NOEC 26 days (reproduction) = 11,600 µg/kg (OECD 218)
(Reference 8)

Microorganisms in activated sludge

EC50 3 hours (Inhibition) = 1,735,000 µg/L (OECD 209) (Reference 3)

Terrestrial toxicity

Manure worm (Eisenia foetida)

LC50 14 days (mortality) > 616,000 µg/kg (OECD 207) (Reference 9)

NOEC = 616,000 µg/kg

Collembola (Folsomia candida)

NOEC 28 days (reproduction) = 333,333 µg/kg (ISO 11267:1999)
(Reference 10)

Soil microorganisms

EC50 28 days > 1,000,000, µg/kg (OECD 216) (Reference 11)

NOEC = 111,111 µg/kg

Wheat (Triticum aestivum)

NOEC 17 days (emergence) > 1,000,000 µg/kg (OECD208)
(Reference 12)

NOEC 17 days (growth) > 333,333 µg/kg

Mung Bean (Phaseolus aureus)

NOEC 14 days (emergence) > 1,000,000 µg/kg (OECD208)
(Reference 12)

NOEC 14 days (growth) > 500,000 µg/kg

Cabbage (Brassica oleracea var)

NOEC 15 days (emergence) > 1,000,000 µg/kg (OECD208)
(Reference 12)

NOEC 15 days (growth) > 333,333 µg/kg

$PNEC = 1/10 = 0.1 \mu\text{g/L}$

PNEC (µg/L) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor applied for three long-term NOECs. NOEC for fathead minnow (= 1 µg/L) has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$PEC/PNEC = 0.00042 \mu\text{g/L} / 0.1 \mu\text{g/L} = 0.0042$, i.e. $PEC/PNEC \leq 0.1$
which justifies the phrase "Use of lapatinib has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

32% degradation in 28 days (OECD 301B) (Reference 13)

Simulation studies:

Water-sediment study:

50% (DT_{50}) degradation for the total systems in 44-88 days (OECD 308) (Reference 14)

One major (> 10%) transformation product identified,
GSK342393A

Non-extractable residue = 17-19%

Sediment samples were transferred from the incubation vessels by washing with acetone : 10% ammonia (100 mL, 1:1 v/v) and were then extracted five times with this solvent, each time centrifuging at 3400 rpm (2300g) to separate supernatants and sediment. Radioactivity in the combined extract was determined by LSC. Remaining sediment residues were dried and ground for combustion analysis. Sub-samples (ca 120 g) of the extracts were concentrated to ca 10 mL by rotary evaporation and were reconstituted in acetone (2 x 1 mL) prior to chromatographic analysis.

0,2% degradation in 64 days (OECD 304A) (Reference 16)

Aerobic transformation in soil (OECD 307) (Reference 15)

Degradation rates

DT_{50} = 70-157

days

DT_{75} = 140-315 days

DT_{90} = 233-523 days

Transformation products

Only one major transformant (>10%) was identified from the OECD 308 study, namely GSK342393A. In human radiolabelled studies the metabolite accounts for approximately 14.6% of the dose excreted. The pharmacological activity of GSK342393A is approximately 100-fold less than that of lapatinib when measured against EGFR or ErbB2 dependent cell lines (HN5 and BT474) and potency is lost on cell lines in the panel that are known to be less responsive to lapatinib (HFF, A549, COLO205 & MDA468). Due to lack of pharmacological potency GSK342393A is not considered to represent a risk to the aquatic environment.

Abiotic degradation

Hydrolysis:

No data

Photolysis:

No data

Justification of chosen degradation phrase:

Lapatinib is not readily biodegradable nor inherently biodegradable. This substance is predicted to degrade in water sediment systems ≤ 120 days. As all reasonable efforts have been made to extract sediments and the non-extractable residues are thus not considered bioavailable, the phrase "Lapatinib is slowly degraded in the environment" is chosen.

Bioaccumulation

Bioconcentration factor (BCF):

*Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)*

BCF = 132-142 (OECD 305) (Reference 17)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since $BCF < 500$, the substance has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Lapatinib undergoes extensive metabolism, primarily by CYP3A4 and CYP3A5, with minor contributions from CYP2C19 and CYP2C8 to a variety of oxidated metabolites, none of which account for more than 14% of the dose recovered in the faeces or 10% of lapatinib concentration in plasma

The primary route of elimination for lapatinib and its metabolites is in faeces, with less than 2% of the dose (as lapatinib and metabolites) excreted in urine. Recovery of lapatinib in faeces accounts for a median 27% (range 3 to 67%) of an oral dose. (Reference 2)

PBT/vPvB assessment

Lapatinib does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP.

All three properties, i.e. 'P', 'B' and 'T' are required in order to classify a compound as PBT (Reference 1). Lapatinib does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP based on a $BCF < 500$.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
2. Global Datasheet Lapatinib. Version 19. 31 August 2016.
3. Bates ML. GW572016F: GW572016F: Determination of Inhibition of Respiration of Activated Sludge. Report No. 2990/048. Covance Laboratories Limited, December 2003.

4. Manson PS. GW572016F: Reproduction study with *Daphnia magna*. Report No. 1990/547. Covance Laboratories Limited, June 2005.
5. Manson PS. GW572016F: Inhibition of Growth to the Alga *Selenastrum capricornutum*. Report No. 1990/233. Covance Laboratories Limited, August 2004.
6. Manson PS. GW572016F: Acute toxicity to *Oncorhynchus mykiss*. Report No. 1990/234. Covance Laboratories Limited, August 2004.
7. Burke J. GW572016F: Lapatinib ditosylate (GW572016F): Fish Toxicity Testing to *Pimephales promelas*. Report No. 2990/048. Covance Laboratories Limited, February 2009.
8. Burke J and Scholey A. GW572016F: [14C]-Lapatinib ditosylate, GW572016F(GW572016X): Sediment-Water Chironomus riparius Toxicity Test using Spiked Sediment. Report No. 2990/051. Covance Laboratories Limited, March 2009.
9. Swales S. Acute toxicity of GW572016F to the earthworm *Eisenia fetida*. Report No. 1990/231. Covance Laboratories Limited, January 2004.
10. Sharples A. Lapatinib ditosylate (GW572016F): Determination of the Effects on the Reproductive Output of the Collembolan (*Folsomia candida*). Report No. 2990/050. Covance Laboratories Limited, April 2008.
11. Sharples A. GW572016F: Lapatinib ditosylate (GW572016F): Soil Nitrogen Transformation Test. Report No. 2990/218. Covance Laboratories Limited, January 2009.
12. Sharples A. Lapatinib ditosylate (GW572016F): Seedling Emergence and Growth Test Report No. 2990/048. Covance Laboratories Limited, March 2009.

13. Burwood C. GW572016F: Assessment of ready biodegradability by measurement of carbon dioxide evolution. Report No. 1990/342. Covance Laboratories Limited, December 2005.
14. Lewis C and Troth K. [14C]-Lapatinib ditosylate, GW572016F(GW572016X): Aerobic Degradation and Retention in Water-Sediment Systems. Report No. 2990/047. Covance Laboratories Limited, August 2008.
15. Lewis CJ and Gilbert G. [14C]-Lapatinib ditosylate, GW572016F(GW572016X): Aerobic Soil Metabolism and Degradation. Report No. 2990/217. Covance Laboratories Limited, September 2008.
16. Swales S. (14C)-GW572016F: Inherent Biodegradability in Soil. Report No. 1990/232. Covance Laboratories Limited, August 2004.
17. Burke J and Scholey A. GW572016F: [14C]-Lapatinib ditosylate, GW572016F(GW572016X): Fish Bioconcentration Study. Report No. 2990/219. Covance Laboratories Limited, March 2009.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Blisterförpackningar

2 år

Burkar

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett (tablett).

Ovala, bikonvexa gula filmdragerade tabletter, präglade med "GS XJG" på ena sidan.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 250 mg Ovala, bikonvexa gula filmdragerade tabletter, märkta med GS XJG på ena sidan.

70 tablett(er) burk, 10976:01, (F)

70 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Filmdragerad tablett 250 mg