

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tyverb 250 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder lapatinib ditosylatmonohydrat, tilsvarende 250 mg lapatinib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Ovale, bikonvekse, gule, filmdrasjerte tabletter gravert med "GS XJG" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Tyverb er indisert til behandling av voksne brystkreftpasienter hvor tumor overuttrykker HER2 (ErbB2);

- i kombinasjon med kapecitabin hos pasienter med avansert eller metastatisk sykdom som har hatt progresjon etter behandling som har omfattet antracykliner og taksaner og behandling med trastuzumab i metastatisk setting (se pkt. 5.1).
- i kombinasjon med trastuzumab hos pasienter med hormonreseptor-negativ metastatisk sykdom som har hatt progresjon ved tidligere behandling(-er) med trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi (se pkt. 5.1).
- i kombinasjon med en aromatasehemmer hos postmenopausale kvinner med hormonreseptor-positiv metastatisk sykdom som ikke er egnet for kjemoterapi. Pasientene i registreringsstudien var ikke tidligere behandlet med trastuzumab eller en aromatasehemmer (se pkt. 4.4 og 5.1). For denne pasientpopulasjonen er det ingen tilgjengelige data på effekten av denne kombinasjonen sammenlignet med en kombinasjon av trastuzumab og en aromatasehemmer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Tyverb bør bare initieres av lege med erfaring fra administrering av legemidler mot kreft.

Tumorer som overuttrykker HER2 (ErbB2) er definert av IHC3+, eller IHC2+ med genamplifisering eller kun genamplifisering. HER2-status bør bestemmes ved å bruke nøyaktige og validerte metoder.

Dosering

Dosering av Tyverb i kombinasjon med kapecitabin

Den anbefalte dosen av Tyverb er 1250 mg (dvs. fem tabletter) én gang daglig tatt kontinuerlig.

Den anbefalte dosen av kapecitabin er 2000 mg/m²/dag tatt som 2 doser med 12 timers mellomrom på dagene 1-14 i en 21 dagers syklus (se pkt. 5.1). Kapecitabin bør tas sammen med mat eller innen 30 minutter etter mat. Se preparatomtalen til kapecitabin.

Dosering av Tyverb i kombinasjon med trastuzumab

Den anbefalte dosen av Tyverb er 1000 mg (dvs. fire tabletter) én gang daglig tatt kontinuerlig.

Den anbefalte dosen av trastuzumab er 4 mg/kg administrert som en intravenøs bolusdose, etterfulgt av 2 mg/kg administrert intravenøst ukentlig (se pkt. 5.1). Se preparatomtalen til trastuzumab.

Dosering av Tyverb i kombinasjon med en aromatasehemmer

Den anbefalte dosen av Tyverb er 1500 mg (dvs. seks tabletter) én gang daglig som tas kontinuerlig.

Se preparatomtalen til den samtidig administrerte aromatasehemmeren for informasjon om dosering.

Doseutsettelse og dosereduksjon

Kardiologiske hendelser

Tyverb bør seponeres hos pasienter med symptomer som kan assosieres med redusert venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) av grad 3 eller høyere i henhold til National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), eller hvis LVEF reduseres til under institusjonens nedre normalverdi (se pkt. 4.4). Behandlingen med Tyverb kan gjenopptas ved en redusert dose (750 mg/dag når administrert sammen med trastuzumab, 1000 mg/dag når administrert sammen med kapecitabin eller 1250 mg/dag når administrert sammen med en aromatasehemmer) etter minimum 2 uker og hvis LVEF bedres til normalen og pasienten er asymptomatisk.

Interstitiell lungesykdom / pneumonitt

Tyverb bør seponeres hos pasienter som får symptomer av grad 3 eller høyere i henhold til NCI CTCAE (se pkt. 4.4).

Diaré

Dosering av Tyverb bør avbrytes hos pasienter som får diaré i henhold til NCI CTCAE grad 3, eller grad 1 eller 2 i tillegg til andre kompliserende faktorer (moderate til alvorlige abdominale kramper, kvalme eller brekninger av grad 2 eller høyere i henhold til NCI CTCAE, redusert fysisk yteevne, feber, sepsis, nøytropeni, blod i avføringen eller dehydrering) (se pkt. 4.4 og 4.8). Tyverb kan påbegynnes igjen ved en lavere dose (reduseres fra 1000 mg/dag til 750 mg/dag, fra 1250 mg/dag til 1000 mg/dag eller fra 1500 mg/dag til 1250 mg/dag) når diareen forbedres til grad 1 eller mindre. Dosering av Tyverb bør seponeres permanent hos pasienter som får diaré i henhold til NCI CTCAE grad 4.

Annen toksisitet

Seponering eller utsettelse av neste dose av Tyverb kan vurderes når en pasient utvikler toksisitet av grad 2 eller høyere i henhold til NCI CTCAE. Når toksisiteten bedres til grad 1 eller mildere, kan doseringen gjenopptas ved 1000 mg/dag dersom administrert sammen med trastuzumab, 1250 mg/dag dersom administrert sammen med kapecitabin, eller 1500 mg/dag dersom administrert sammen med en aromatasehemmer. Dersom toksisiteten kommer tilbake, bør behandlingen med Tyverb gjenopptas ved en redusert dose (750 mg/dag dersom administrert sammen med trastuzumab, 1000 mg/dag dersom administrert sammen med kapecitabin eller 1250 mg/dag dersom administrert sammen med en aromatasehemmer).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejusteringer er nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, da det ikke er noen erfaring fra bruk av Tyverb hos denne pasientgruppen (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Tyverb skal seponeres dersom endringene i leverfunksjonen er alvorlige. Behandlingen skal ikke gjenopptas (se pkt. 4.4).

Administrering av Tyverb til pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon bør gjøres med forsiktighet på grunn av økt eksponering for virkestoffet. Det finnes ikke tilstrekkelige data til at anbefalinger for dosejusteringer kan gis (se pkt. 5.2).

Eldre

Det foreligger kun begrensede data på bruk av Tyverb / kapecitabin og Tyverb / trastuzumab hos pasienter ≥ 65 år.

Totalt ble 642 ("Intent to treat"-populasjon) pasienter med hormonpositiv metastatisk brystkreft inkludert i den kliniske fase III-studien på Tyverb i kombinasjon med letrozol. 44 % av pasientene var ≥ 65 år, og det ble ikke observert forskjell i effekt og sikkerhet av Tyverb i kombinasjon med letrozol mellom disse pasientene og pasientene under 65 år.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Tyverb hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Tyverb er til oral bruk.

Den daglige dosen Tyverb bør ikke deles opp. Tyverb bør tas minst én time før eller etter mat. For å redusere variabilitet hos hver enkelt pasient, bør administreringen standardiseres i forhold til måltider. For eksempel: tablettene skal alltid tas én time før mat (se pkt. 4.5 og 5.2 for informasjon om absorpsjon).

Glemte doser skal ikke erstattes og doseringen skal gjenopptas ved den neste planlagte daglige dosen (se pkt. 4.9).

For legemidler som administreres samtidig med Tyverb, se deres respektive preparatomtaler for informasjon om dosering, dosereduksjon, kontraindikasjoner og sikkerhetsinformasjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Data har vist at Tyverb i kombinasjon med kjemoterapi er mindre effektiv enn trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi.

Kardiotoksisitet

Behandling med lapatinib er forbundet med rapporter om reduksjon i LVEF (se pkt. 4.8). Lapatinib er ikke undersøkt hos pasienter med symptomatisk hjertesvikt. Forsiktighet bør utvises dersom Tyverb skal administreres til pasienter som har tilstander som kan forverre funksjonen til venstre ventrikkel (inkludert samtidig administrering med potensielt kardiotoksiske legemidler). Undersøkelse av LVEF-status bør utføres for alle pasienter før oppstart av behandling med Tyverb for å forsikre at pasienten har en baseline LVEF som er innenfor institusjonens normalgrenser. Evalueringen av LVEF bør fortsettes under behandling med Tyverb for å forsikre at LVEF ikke synker til et uakseptabelt nivå (se pkt. 4.2). I noen tilfeller kan reduksjon i LVEF være alvorlig og føre til hjertesvikt. Fatale tilfeller er rapportert, men kausaliteten er uklar. I studier knyttet til det kliniske utviklingsprogrammet til lapatinib har kardiologiske hendelser inkludert LVEF-reduksjoner blitt rapportert hos ca. 1 % av pasientene. Symptomatiske LVEF-reduksjoner ble observert hos ca. 0,3 % av pasientene som fikk lapatinib. Ved administrasjon av lapatinib i kombinasjon med trastuzumab i den metastatiske settingen, var imidlertid forekomsten av kardiologiske hendelser inkludert LVEF-reduksjoner høyere (7 %) sammenlignet med armen med kun lapatinib (2 %) i den pivotale studien. Egenskapene og alvorlighetsgraden av de kardiologiske hendelsene observert i denne studien var sammenlignbare med det som tidligere er observert med lapatinib.

En konsentrasjonsavhengig økning av QTc-intervallet ble vist i en placebokontrollert overkrysningsstudie hos pasienter med avanserte solide tumorer.

Det må utvises forsiktighet hvis Tyverb administreres til pasienter med tilstander som kan resultere i en forlengelse av QTc (inkludert hypokalemi, hypomagnesemi og syndromet kongenital QT-forlengelse), samtidig administrering av andre legemidler som er kjent for å forårsake QT-forlengelse eller tilstander som kan øke eksponeringen for lapatinib, for eksempel samtidig administrering med sterke CYP3A4-hemmere. Hypokalemi eller hypomagnesemi må korrigeres før behandlingen. Det bør bli utført elektrokardiogram (EKG) med måling av QT før oppstart og én til to uker etter oppstart av behandling med Tyverb. Når det er klinisk indisert, for eksempel etter oppstart av samtidig behandling som kan påvirke QT eller som kan interagere med lapatinib, bør EKG-måling også vurderes.

Interstitiell lungesykdom og pneumonitt

Behandling med lapatinib er assosiert med rapporter om pulmonal toksisitet, inkludert interstitiell lungesykdom og pneumonitt (se pkt. 4.8). Pasientene bør monitoreres for symptomer på pulmonal toksisitet (dyspné, hoste, feber) og behandlingen bør seponeres hos pasienter med symptomer av grad 3 eller høyere i henhold til NCI CTCAE. Pulmonal toksisitet kan være alvorlig og føre til respirasjonssvikt. Fatale tilfeller er rapportert, men kausaliteten er uklar.

Hepatotoksisitet

Hepatotoksisitet har forekommet ved bruk av Tyverb, og har i sjeldne tilfeller vært fatalt. Hepatotoksisiteten kan oppstå dager til måneder etter oppstart av behandling. Ved oppstart av behandlingen skal pasienten informeres om risikoen for levertoksisitet. Leverfunksjon (transaminaser, bilirubin og alkalisk fosfatase) skal monitoreres før oppstart av behandlingen og deretter månedlig, eller som klinisk påkrevet. Tyverb skal seponeres dersom endringer i leverfunksjonen er alvorlige og behandlingen skal ikke gjenopptas. Pasienter som er bærere av HLA allelene DQA1*02:01 og DRB*07:01 har økt risiko for Tyverb-assosiert hepatotoksisitet. I en stor, randomisert klinisk studie med Tyverb som monoterapi (n=1194) var den kumulative frekvensen av alvorlig leverskade (ALAT > 5-ganger øvre normalgrense, NCI CTCAE grad 3) generelt sett 2,8 % etter 1-års behandling. Den kumulative frekvensen var 10,3 % hos DQA1*02:01 og DRB*07:01 allelbærere og 0,5 % hos ikke-bærere. Bærere av HLA risikوالleler er vanlig (15 til 25 %) i den kaukasiske, asiatiske, afrikanske og latinamerikanske populasjonen, men lavere (1 %) i den japanske populasjonen.

Forsiktighet må utvises hvis Tyverb forskrives til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon og til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Diaré

Diaré, inkludert alvorlig diaré, er rapportert ved behandling med Tyverb (se pkt. 4.8). Diaré kan være potensielt livstruende hvis det ledsages av dehydrering, nedsatt nyrefunksjon, nøytropeni og/eller elektrolyttforstyrrelser. Det er rapportert om fatale tilfeller. Diaré forekommer vanligvis i begynnelsen av behandlingen med Tyverb, hvor nesten halvparten av disse pasientene opplever diaré innen 6 dager. Dette varer vanligvis i 4-5 dager. Tyverb-indusert diaré er som oftest av lavere grad, hvor alvorlig diaré i henhold til NCI CTCAE grad 3 og 4 forekommer hos henholdsvis < 10 % og < 1 % av pasientene. Ved oppstart av behandling skal pasientenes avføringsmønster og andre symptomer (f.eks. feber, krampe, smerter, kvalme, oppkast, svimmelhet og tørste) kartlegges for å gjøre det mulig å finne endringer under behandlingsforløpet, og for å lettere identifisere pasienter med større risiko for diaré. Pasientene skal anmodes om å umiddelbart rapportere endringer i avføringsmønster. Ved potensielt alvorlige tilfeller av diaré bør det vurderes å undersøke nøytrofiltallet samt kroppstemperatur. Ved diaré er det viktig med proaktiv behandling med legemidler mot diaré. Alvorlige tilfeller av diaré kan kreve administrering av elektrolytter og væske oralt eller intravenøst, bruk av antibiotika som f.eks. fluorokinoloner (spesielt hvis diareen er vedvarende etter 24 timer, ved feber, eller grad 3 eller 4 nøytropeni) og utsettelse eller seponering av behandling med Tyverb (se pkt. 4.2 – doseutsettelse og dosereduksjon – diaré).

Alvorlige hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner er rapportert med Tyverb. Behandlingen med Tyverb skal avsluttes hvis erythema multiforme eller livstruende reaksjoner, slik som Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse (f.eks. progressive hudutslett ofte med blemmer eller slimhinnelesjoner), mistenkes.

Samtidig administrering av CYP3A4-hemmere/induktorer

Samtidig behandling med CYP3A4-induktorer bør unngås på grunn av risiko for redusert eksponering for lapatinib (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling med CYP3A4-hemmere bør unngås på grunn av risiko for økt eksponering for lapatinib (se pkt. 4.5).

Grapefruktjuice bør unngås ved behandling med Tyverb (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av Tyverb med oralt administrerte legemidler med smalt terapeutisk vindu og som er substrat for CYP3A4 og/eller CYP2C8, bør unngås (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling med substanser som øker pH i magesekken bør unngås, siden løseligheten og absorpsjonen av lapatinib kan reduseres (se pkt. 4.5).

Tyverb inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på lapatinib

Lapatinib metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4 (se pkt. 5.2)

Hos friske frivillige som fikk ketokonazol, en sterk CYP3A4-hemmer, 200 mg to ganger daglig i 7 dager, økte den systemiske eksponeringen for lapatinib (100 mg daglig) omtrent 3,6 ganger, og halveringstiden økte 1,7 ganger. Administrering av Tyverb sammen med sterke hemmere av CYP3A4 (f.eks. ritonavir, sakinavir, telitromycin, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, nefazodon) bør unngås. Administrering av Tyverb sammen med moderate hemmere av CYP3A4 bør gjøres med forsiktighet og bivirkninger bør overvåkes nøye.

Hos friske frivillige som fikk karbamazepin, en CYP3A4-induktor, 100 mg to ganger daglig i 3 dager og 200 mg to ganger daglig i 17 dager, sank den systemiske eksponeringen for lapatinib med omtrent 72 %. Administrering av Tyverb sammen med kjente induktorer av CYP3A4 (f.eks. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenytoin eller *Hypericum perforatum* [johannesurt]) bør unngås.

Lapatinib er et substrat for transportproteinene Pgp og BCRP. Hemmere (ketokonazol, itraconazol, kinidin, verapamil, ciklosporin og erytromycin) og induktorer (rifampin og johannesurt) av disse proteinene kan endre eksponeringen for og/eller distribusjonen av lapatinib (se pkt. 5.2).

Løseligheten til lapatinib er avhengig av pH. Samtidig administrering av substanser som øker pH i magesekken bør unngås siden løselighet og absorpsjon av lapatinib kan reduseres på grunn av dette. Behandling i forkant med en protonpumpehemmer (esomeprazol) reduserte eksponeringen for lapatinib med gjennomsnittlig 27 % (område: 6 % til 49 %). Denne effekten reduseres med økende alder fra omtrent 40 til 60 år.

Effekter av lapatinib på andre legemidler

Lapatinib hemmer CYP3A4 *in vitro* ved klinisk relevante konsentrasjoner. Samtidig administrering av Tyverb med oralt administrert midazolam resulterte i omtrent 45 % økning i AUC for midazolam. Det var ingen økning av klinisk betydning i AUC når midazolam ble administrert intravenøst. Samtidig administrering av Tyverb med oralt administrerte legemidler med smalt terapeutisk vindu som er substrat for CYP3A4 (f.eks. cisaprid, pimozid og kinidin), bør unngås (se pkt. 4.4 og 5.2).

Lapatinib hemmer CYP2C8 *in vitro* ved klinisk relevante konsentrasjoner. Samtidig administrering av Tyverb med legemidler med smalt terapeutisk vindu som er substrat for CYP2C8 (f.eks. repaglinid), bør unngås (se pkt. 4.4 og 5.2).

Samtidig administrering av lapatinib med intravenøs paklitaksel økte eksponeringen for paklitaksel med 23 % på grunn av lapatinibs hemming av CYP2C8 og/eller Pgp. I kliniske studier er det observert en økning i forekomst og alvorlighetsgrad av diaré og nøytropeni med denne kombinasjonen. Det må utvises forsiktighet dersom lapatinib administreres samtidig med paklitaksel.

Samtidig administrering av lapatinib med docetaksel hadde ikke signifikant påvirkning på AUC eller C_{max} for noen av virkestoffene. Docetaksel-indusert nøytropeni forekom imidlertid hyppigere.

Samtidig administrering av Tyverb med irinotekan (når administrert som en del av FOLFIRI-regimet) resulterte i omtrent 40 % økning i AUC for SN-38, som er den aktive metabolitten av irinotekan. Den eksakte mekanismen for denne interaksjonen er ikke kjent, men det antas at det skjer på grunn av lapatinibs hemming av ett eller flere transportproteiner. Bivirkninger må overvåkes nøye når Tyverb administreres sammen med irinotekan, og reduksjon av irinotekandosen bør vurderes.

Ved klinisk relevante konsentrasjoner hemmer lapatinib transportproteinet Pgp *in vitro*. Samtidig administrering av lapatinib med digoksin oralt, resulterte i omtrent 80 % økning i AUC for digoksin. Forsiktighet må utvises når lapatinib gis sammen med legemidler med smalt terapeutisk vindu som er substrater for Pgp. Det bør vurderes å redusere dosen av Pgp-substratet.

Lapatinib hemmer transportproteinene BCRP og OATP1B1 *in vitro*. Den kliniske betydningen av disse funnene er ikke fastslått. Det kan ikke utelukkes at lapatinib har en effekt på farmakokinetikken til substrater av BCRP (f.eks. topotekan) og OATP1B1 (f.eks. rosuvastatin) (se pkt. 5.2).

Samtidig administrering av Tyverb sammen med kapecitabin eller trastuzumab endret ikke signifikant farmakokinetikken til disse legemidlene (eller metabolittene av kapecitabin) eller lapatinib.

Interaksjon med mat og drikke

Biotilgjengeligheten av lapatinib økes opp til 4 ganger av mat, avhengig av fettinnholdet i måltidet. Avhengig av typen mat, er i tillegg biotilgjengeligheten ca. 2-3 ganger høyere når lapatinib tas 1 time etter matinntak sammenlignet med 1 time før dagens første måltid (se pkt. 4.2 og 5.2).

Grapefruktjuice kan hemme CYP3A4 i tarmveggen og øke biotilgjengeligheten av lapatinib, og bør derfor unngås under behandling med Tyverb.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Kvinner i fertil alder skal rådes til å bruke sikker prevensjon og unngå å bli gravide under behandling med lapatinib, og i minst 5 dager etter den siste dosen.

Graviditet

Det finnes ikke tilstrekkelige data på bruk av Tyverb hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

Tyverb skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

Sikker bruk av Tyverb under amming har ikke blitt fastslått. Det er uvisst om lapatinib skilles ut i morsmelk hos mennesker. Hos rotter ble det observert veksthemming hos avkom som ble eksponert for lapatinib via brystmelk. Amming må opphøre hos kvinner som behandles med Tyverb og i minst 5 dager etter den siste dosen.

Fertilitet

Det finnes ikke tilstrekkelige data på bruk av Tyverb hos fertile kvinner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tyverb har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det kan ikke forutsis om lapatinib har effekt på slike aktiviteter ut fra dens farmakologi. Ved vurdering av pasientens evne til å utføre oppgaver som krever god vurderingsevne eller gode motoriske eller kognitive evner, bør det tas hensyn til pasientens kliniske status og lapatinibs sikkerhetsprofil.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til lapatinib er evaluert som monoterapi eller i kombinasjon med andre kjemoterapier mot forskjellige kreftformer hos flere enn 20 000 pasienter, inkludert 198 pasienter som fikk lapatinib i kombinasjon med kapecitabin, 149 pasienter som fikk lapatinib i kombinasjon med trastuzumab og 654 pasienter som fikk lapatinib i kombinasjon med letrozol (se pkt. 5.1).

De vanligste bivirkningene (> 25 %) under behandling med lapatinib var gastrointestinale bivirkninger (slik som diaré, kvalme og oppkast) og utslett. Palmar-plantar erytrodysestesi (PPE) var også vanlig (> 25 %) når lapatinib ble administrert sammen med kapecitabin. Forekomsten av PPE var tilsvarende i lapatinib + kapecitabin-armen og kapecitabin-armen. Diaré var den vanligste bivirkningen som resulterte i seponering av behandlingen, når lapatinib ble gitt i kombinasjon med kapecitabin eller letrozol.

Ingen ytterligere bivirkninger er rapportert å være assosiert med lapatinib i kombinasjon med trastuzumab. En økt forekomst av kardiotoksisitet er observert, men disse hendelsene var sammenlignbare i natur og alvorlighetsgrad med tidligere rapporterte hendelsene fra det kliniske programmet til lapatinib (se pkt. 4.4 – kardiotoksisitet). Disse dataene er basert på eksponeringen av denne kombinasjonen til 149 pasienter i den pivotale studien.

Oversikt over bivirkninger i tabellform

Følgende bivirkninger er rapportert å ha en mulig sammenheng med lapatinib gitt alene eller lapatinib i kombinasjon med kapecitabin, trastuzumab eller letrozol.

Følgende terminologi er brukt til klassifikasjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data).

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Forstyrrelser i immunsystemet	
Sjeldne	Overfølsomhetsreaksjoner inkludert anafylaksi (se pkt. 4.3)
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	Anoreksi
Psykiatriske lidelser	
Svært vanlige	Insomni*
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Hodepine [†]
Vanlige	Hodepine*
Hjertesykdommer	
Vanlige	Nedsatt venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (se pkt. 4.2 – dosereduksjon – kardiologiske hendelser og pkt. 4.4)
Ikke kjent	Ventrikkelarytmi/torsades de pointes, QT-forlengelse (elektrokardiogram)**
Karsykdommer	
Svært vanlige	Hetetokter [†]
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige	Epistakse [†] , hoste [†] , dyspné [†]
Mindre vanlige	Interstitiell lungesykdom/pneumonitt
Ikke kjent	Pulmonal arteriell hypertensjon**

Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Diaré, som kan føre til dehydrering (se pkt. 4.2 – doseutsettelse og dosereduksjon – annen toksisitet og pkt. 4.4), kvalme, oppkast, dyspepsi*, stomatitt*, forstoppelse*, abdominale smerter*
Vanlige	Forstoppelse [†]
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige	Hyperbilirubinemi, levertoksisitet (se pkt. 4.4)
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	Utslett (inkludert dermatitis acneiform) (se pkt. 4.2 – doseutsettelse og dosereduksjon – annen toksisitet), tørr hud* [†] , palmar-plantar erytrodysestesi*, alopesi [†] , pruritus [†]
Vanlige	Neglesykdommer inkludert paronyki, hudfissurer
Ikke kjent	Alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN)**
Sykdommer i muskler bindevev og skjelett	
Svært vanlige	Smerter i ekstremitetene* [†] , rygg smerter* [†] , artralgi [†]
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Fatigue, mukositt*, asteni [†]

* Disse bivirkningene ble observert når lapatinib ble gitt i kombinasjon med kapecitabin.

[†] Disse bivirkningene ble observert når lapatinib ble gitt i kombinasjon med letrozol.

** Bivirkninger fra spontanrapporter og litteratur.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Redusert venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon og forlengelse av QT-intervall

Reduksjon i venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) ble rapportert hos ca. 1 % av pasientene som ble behandlet med lapatinib og var asymptomatisk ved mer enn 70 % av tilfellene.

LVEF-reduksjonen opphørte eller ble forbedret ved mer enn 70 % av tilfellene, hvorav ca. 60 % av disse ved seponering av behandlingen med lapatinib, og i ca. 40 % av tilfellene ble behandling med lapatinib opprettholdt. Symptomatisk LVEF-reduksjon ble observert hos omtrent 0,2 % av pasientene som fikk lapatinib som monoterapi eller i kombinasjon med andre kreftlegemidler. De observerte bivirkningene inkluderte dyspné, hjertesvikt og palpitasjoner. Totalt 58 % av pasientene med disse symptomene ble bedre. Reduksjon i LVEF ble rapportert hos 2,5 % av pasientene som fikk lapatinib sammen med kapecitabin, og hos 1,0 % av pasientene som fikk kun kapecitabin. Det ble rapportert reduksjon i LVEF hos 3,1 % av pasientene som fikk lapatinib i kombinasjon med letrozol, i motsetning til 1,3 % av pasientene som fikk letrozol pluss placebo. LVEF-reduksjon ble rapportert hos 6,7 % av pasientene som fikk lapatinib i kombinasjon med trastuzumab, i motsetning til hos 2,1 % av pasientene som kun fikk lapatinib.

En konsentrasjonsavhengig økning i QTcF (maksimum gjennomsnitt $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 8,75 ms; 90 % KI 4,08, 13,42) ble observert i en QT-studie hos pasienter med avanserte solide tumorer (pkt. 4.4).

Diaré

Diaré ble observert hos omtrent 65 % av pasientene som fikk lapatinib i kombinasjon med kapecitabin, hos 64 % av pasientene som fikk lapatinib i kombinasjon med letrozol og hos 62 % av pasientene som fikk lapatinib i kombinasjon med trastuzumab. De fleste tilfellene av diaré var grad 1 eller 2 og førte ikke til seponering av behandlingen med lapatinib. Diaré responderer bra på proaktiv behandling (se pkt. 4.4). Det er rapportert noen få tilfeller av akutt nyresvikt på grunn av alvorlig dehydrering som følge av diaré.

Utslett

Utslett ble observert hos omtrent 28 % av pasientene som fikk lapatinib i kombinasjon med kapecitabin, hos 45 % av pasientene som fikk lapatinib i kombinasjon med letrozol og hos 23 % av pasientene som fikk lapatinib i kombinasjon med trastuzumab. Utslettene var som regel av lav grad og førte ikke til seponering av behandlingen med lapatinib. Det anbefales at forskrivende lege utfører en undersøkelse av hud før og under behandlingen. Pasienter som opplever hudreaksjoner anbefales å unngå sollys og smøre seg med bredspektret solbeskyttelse med solfaktor (SPF) ≥ 30 . Dersom hudreaksjon oppstår, skal det utføres en full kroppsundersøkelse ved hvert besøk, inntil en måned etter bedring. Pasienter med uttalte eller vedvarende hudreaksjoner skal henvises til dermatolog.

Hepatotoksitet

Risikoen for lapatinib-indusert hepatotoksitet har blitt assosiert med bærere av HLA-allelene DQA1*02:01 og DRB1*07:01 (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes intet spesifikt antidot for hemmingen av EGFR (ErbB1) og/eller HER2 (ErbB2) tyrosin-fosforylering. Den maksimale dosen av lapatinib som har blitt administrert oralt i kliniske studier er 1800 mg én gang daglig.

Asymptomatiske og symptomatiske tilfeller av overdose er rapportert hos pasienter som behandles med Tyverb. Hos pasienter som tok opp til 5000 mg lapatinib var de observerte symptomene kjente lapatinib-relaterte bivirkninger (se pkt. 4.8), og i noen tilfeller sår hodebunn og/eller mukositt. I et enkelttilfelle hvor en pasient tok 9000 mg Tyverb ble det observert sinustakykardi (med ellers normal EKG).

Lapatinib elimineres ikke signifikant renalt, og er i stor grad bundet til plasmaproteiner. Det er derfor ikke forventet at hemodialyse vil fremme elimineringen av lapatinib effektivt.

Ytterligere behandling skal gis som klinisk indisert eller som anbefalt av Giftinformasjonssentralen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-tyrosinkinasehemmere, ATC-kode: L01E H01

Virkningsmekanisme

Lapatinib, et 4-anilinkinazolin, er en hemmer av de intracellulære tyrosinkinase-domenene av både EGRF (ErbB1) og HER2 (ErbB2) reseptorene (estimert K_i^{app} -verdier på henholdsvis 3 nM og 13 nM) med langsom off-rate fra disse reseptorene (halveringstid 300 minutter eller lenger). Lapatinib hemmer ErbB-styrt vekst av kreftceller *in vitro* og i flere dyremodeller.

Kombinasjonen av lapatinib og trastuzumab kan føre til komplementære virkningsmekanismer samt mulige ikke-overlappende resistensmekanismer. Den veksthemmende effekten av lapatinib ble evaluert i trastuzumab-kondisjonerte cellelinjer. Lapatinib opprettholdt signifikant aktivitet *in vitro* mot HER2-amplifiserte brystkreftcellelinjer selektert for langtidsvekst i medium som inneholdt trastuzumab og var synergistisk i kombinasjon med trastuzumab i disse cellelinjene.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kombinasjonsbehandling med Tyverb og kapecitabin

Sikkerhet og effekt av Tyverb i kombinasjon med kapecitabin hos brystkreftpasienter med god funksjonstilstand ble undersøkt i en randomisert fase III-studie. Pasienter som var aktuelle for inklusjon hadde overuttrykt HER2, lokalt avansert eller metastatisk brystkreft som hadde progressiv utvikling etter tidligere behandling med taksaner, antracykliner og trastuzumab. LVEF ble evaluert hos alle pasienter (ved bruk av ekkokardiogram [Echo] eller multigated acquisition scan [MUGA]) før oppstart av behandling med Tyverb for å forsikre at pasienten hadde en baseline LVEF som var innenfor institusjonens normalgrenser. I de kliniske studiene ble LVEF monitorert ved omtrent åtte ukers intervall under behandlingen med Tyverb for å være sikker på at det ikke sank under institusjonens nedre normalverdi. De aller fleste reduksjonene i LVEF (mer enn 60 % av hendelsene) ble observert i løpet av de første ni ukene av behandlingen, men det er begrenset mengde data for langtidsseksponering.

Pasientene ble randomisert til å enten få Tyverb 1250 mg én gang daglig (kontinuerlig) + kapecitabin (2000 mg/m²/dag på dag 1-14 hver 21. dag), eller å få kun kapecitabin (2500 mg/m²/dag på dag 1-14 hver 21. dag). Det primære endepunktet var tid til progresjon (TTP). Vurderinger ble foretatt av utprøveren og av et uavhengig panel som var blindet for behandling. Studien ble stanset basert på resultater fra en forhåndsspesifisert interimanalyse som viste en forbedring i TTP for pasienter som fikk Tyverb + kapecitabin. I tiden mellom interimanalysen og inntaksstopp ble ytterligere 75 pasienter inkludert i studien. Studieleidelsens analyse av data ved rekrutteringsstopp er vist i tabell 1.

Tabell 1 Data for tid til progresjon fra EGF100151-studien (Tyverb/kapecitabin)

	Utprøverens vurdering	
	Tyverb (1250 mg/dag) + kapecitabin (2000 mg/m ² /dag, dag 1-14 hver 21. dag)	Kapecitabin (2500 mg/m ² /dag, dag 1-14 hver 21. dag)
	(N = 198)	(N = 201)
Antall TTP-hendelser	121	126
Median TTP, uker	23,9	18,3
Hazard ratio	0,72	
(95 % KI)	(0,56, 0,92)	
p-verdi	0,008	

Den uavhengige vurderingen av dataene viste også at Tyverb, når gitt i kombinasjon med kapecitabin, økte tid til progresjon signifikant (hazard ratio 0,57 [95 % KI 0,43, 0,77] $p = 0,0001$) sammenlignet med kun kapecitabin.

Resultatene fra en oppdatert analyse av data for total overlevelse til 28. september 2007 er vist i tabell 2.

Tabell 2 Data for total overlevelse fra EGF100151-studien (Tyverb/kapecitabin)

	Tyverb (1250 mg/dag) + kapecitabin (2000 mg/m²/dag, dag 1-14 hver 21. dag)	Kapecitabin (2500 mg/m²/dag, dag 1-14 hver 21. dag)
	(N = 207)	(N = 201)
Antall pasienter som døde	148	154
Median total overlevelse, uker	74,0	65,9
Hazard ratio	0,9	
(95 % KI)	(0,71, 1,12)	
p-verdi	0,3	

I kombinasjonsarmen var det 4 (2 %) progresjoner i sentralnervesystemet (CNS) sammenlignet med 13 (6 %) progresjoner i armen med kun kapecitabin.

Det er tilgjengelige data på effekten og sikkerheten av Tyverb i kombinasjon med kapecitabin sammenlignet med trastuzumab i kombinasjon med kapecitabin. En randomisert fase III-studie (EGF111438) (N = 540) sammenlignet effekten av de to regimene på forekomst av CNS som sted for første relaps hos kvinner med HER2-overuttrykkende metastatisk brystkreft. Pasientene ble randomisert til enten Tyverb 1250 mg én gang daglig (kontinuerlig) + kapecitabin (2000 mg/m²/dag på dag 1-14 hver 21. dag), eller trastuzumab (startdose på 8 mg/kg etterfulgt av 6 mg/kg som infusjon hver 3. uke) + kapecitabin (2500 mg/m²/dag på dag 1-14 hver 21. dag). Randomiseringen ble inndelt i tidligere trastuzumab-behandling og antall tidligere behandlinger mot metastatisk sykdom. Studien ble stoppet siden interimanalysen (N = 475) viste lav forekomst av CNS-hendelser samt at trastuzumab + kapecitabin-armen hadde bedre effekt med hensyn til progresjonsfri overlevelse og total overlevelse (se resultater fra den endelige analysen i tabell 3).

I Tyverb + kapecitabin-armen var CNS sted for første progresjon hos 8 pasienter (3,2 %) sammenlignet med 12 pasienter (4,8 %) i trastuzumab + kapecitabin-armen.

Effekt av lapatinib på CNS-metastaser

Lapatinib har i form av objektive responser vist beskjeden aktivitet i behandling av etablerte CNS-metastaser. Forebygging av CNS-metastaser ved metastatisk sykdom og tidlig brystkreft førte til begrenset aktivitet.

Tabell 3 Analyse av utprøver-vurdert progresjonsfri overlevelse og total overlevelse

	Utprøver-vurdert PFS		Total overlevelse	
	Tyverb (1250 mg/dag) + kapecitabin (2000 mg/m ² /dag, dag 1-14 hver 21. dag)	Trastuzumab (startdose på 8 mg/kg etterfulgt av 6 mg/kg som infusjon hver 3. uke) + kapecitabin (2500 mg/m ² /dag, dag 1-14 hver 21. dag)	Tyverb (1250 mg/dag) + kapecitabin (2000 mg/m ² /dag, dag 1-14 hver 21. dag)	Trastuzumab (startdose på 8 mg/kg etterfulgt av 6 mg/kg som infusjon hver 3. uke) + kapecitabin (2500 mg/m ² /dag, dag 1-14 hver 21. dag)
ITT-populasjon				
N	271	269	271	269
Antall (%) med hendelse ¹	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
Kaplan-Meier estimat, måneder ^a				
Median (95 % KI)	6,6 (5,7, 8,1)	8,0 (6,1, 8,9)	22,7 (19,5, -)	27,3 (23,7, -)
Stratifisert hazard ratio ^b				
HR (95 % KI)	1,30 (1,04, 1,64)		1,34 (0,95, 1,90)	
p-verdi	0,021		0,095	
Pasienter som tidligere hadde fått trastuzumab*				
N	167	159	167	159
Antall (%) med hendelse ¹	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Median (95 % KI)	6,6 (5,7, 8,3)	6,1 (5,7, 8,0)	22,7 (20,1,-)	27,3 (22,5, 33,6)
HR (95 % KI)	1,13 (0,85, 1,50)		1,18 (0,76, 1,83)	
Pasienter som ikke tidligere hadde fått trastuzumab*				
N	104	110	104	110
Antall (%) med hendelse ¹	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Median (95 % KI)	6,3 (5,6, 8,1)	10,9 (8,3, 15,0)	NE ² (14,6, -)	NE ² (21,6, -)
HR (95 % KI)	1,70 (1,15, 2,50)		1,67 (0,94, 2,96)	
KI = konfidensintervall				
a. PFS ble definert som tid fra randomisering til dato for første sykdomsprogresjon eller død av enhver årsak, eller til tidspunkt for sensurering.				
b. Toppestimatet for behandlingens hazard ratio (< 1) indikerer en lavere risiko for Tyverb + kapecitabin sammenlignet med trastuzumab + kapecitabin.				
1. PFS hendelse er progresjon eller død og OS hendelse er død av enhver årsak.				
2. NE = median ble ikke oppnådd.				
* Post-hoc analyse				

Kombinasjonsbehandling med Tyverb og trastuzumab

Effekt og sikkerhet av lapatinib i kombinasjon med trastuzumab ved metastatisk brystkreft har blitt undersøkt i en randomisert studie. Pasienter som var aktuelle for inklusjon var kvinner med stadium IV, ErbB2 genamplifisert (eller overuttrykkende protein) metastatisk brystkreft som tidligere har blitt eksponert for behandling med antracykliner og taksaner. I tillegg måtte pasientene i henhold til protokollen ha hatt progresjon på deres siste trastuzumab-inneholdende behandlingsregime i metastatisk setting og utprøveren skulle rapportere dette. Mediantallet for tidligere trastuzumab-inneholdende regimer var tre. Pasientene ble enten randomisert til enten å få peroral lapatinib 1000 mg én gang daglig pluss trastuzumab 4 mg/kg administrert som en intravenøs bolusdose, etterfulgt av 2 mg/kg intravenøst ukentlig (N = 148), eller peroral lapatinib 1500 mg én gang daglig (N = 148). Pasienter som hadde objektiv sykdomsprogresjon etter minst 4 ukers behandling med lapatinib som monoterapi var kvalifiserte til å bytte til kombinasjonsbehandling. Av de 148 pasientene som fikk monoterapibehandling med lapatinib, valgte 77 (52 %) pasienter å motta kombinasjonsbehandling ved tidspunktet for sykdomsprogresjon.

Progresjonsfri overlevelse (PFS) var primærendepunktet til studien med responsrate og totaloverlevelse (OS) som sekundærendepunkter. Median alder var 51 år og 13 % var 65 år eller eldre. Nittifire prosent (94 %) var kaukasiere. De fleste pasientene i begge behandlingsarmene hadde visceral sykdom (215 [73 %] av pasientene totalt). I tillegg var 150 [50 %] av pasientene hormonreseptor-negative. Sammendrag av effektendepunktene og totaloverlevelse er vist i tabell 4. Analyse av undergrupperesultater basert på en predefinert stratifiseringsfaktor (hormonreseptorstatus) er også vist i tabell 5.

Tabell 4 Data for progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse (Tyverb / trastuzumab)

	Lapatinib pluss trastuzumab (N = 148)	Lapatinib alene (N = 148)
Median PFS¹, uker (95 % KI)	12,0 (8,1, 16,0)	8,1 (7,6, 9,0)
Hazard ratio (95 % KI)	0,73 (0,57, 0,93)	
p-verdi	0,008	
Responsrate, % (95 % KI)	10,3 (5,9, 16,4)	6,9 (3,4, 12,3)
Antall døde	105	113
Median totaloverlevelse¹, måneder (95 % KI)	14,0 (11,9, 17,2)	9,5 (7,6, 12,0)
Hazard ratio (95 % KI)	0,74 (0,57, 0,97)	
p-verdi	0,026	

PFS = progresjonsfri overlevelse; KI = konfidensintervall.

¹Kaplan-Meier estimerer

Tabell 5 Sammendrag av PFS og OS i studier med hormonreseptor-negative

	Median PFS	Median OS
Lap+Tras	15,4 uker (8,4, 16,9)	17,2 mnd. (13,9, 19,2)
Lap	8,2 uker (7,4, 9,3)	8,9 mnd. (6,7, 11,8)
HR (95 % KI)	0,73 (0,52, 1,03)	0,62 (0,42, 0,90)

Kombinasjonsbehandling med Tyverb og letrozol

Tyverb er studert i kombinasjon med letrozol for behandling av postmenopausale kvinner med hormonreseptor-positiv (østrogenreseptor-positiv [ER-positiv] og/eller progesteronreseptor-positiv [PgR-positiv] avansert eller metastatisk brystkreft.

EGF30008 var en randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert fase III-studie. Studien inkluderte pasienter som ikke tidligere var behandlet for sin metastatiske sykdom.

I populasjonen med overuttrykking av HER2, var det kun to randomiserte pasienter som tidligere hadde fått trastuzumab, to pasienter som tidligere hadde fått behandling med aromatasehemmer, og omtrent halvparten av pasientene hadde fått tamoksifen.

Pasientene fikk enten letrozol 2,5 mg én gang daglig og Tyverb 1500 mg én gang daglig eller letrozol og placebo. Randomiseringen ble stratifisert på sykdomsstedet og på tid fra avsluttet adjuvant anti-østrogenbehandling. HER2-reseptorstatus ble retrospektivt bestemt ved testing ved et sentralt laboratorium. Av alle pasientene som ble randomisert til behandling, var 219 HER2-positive. Dette var den forhåndsbestemte primære populasjonen for effektanalyse. Det var 952 pasienter med HER2-negative tumorer, og totalt 115 hvor HER2-status ikke ble bekreftet (pga. ingen tumorprøve, ingen resultat fra analysen, eller andre grunner).

Hos pasienter med HER2-overuttrykt metastatisk brystkreft, var progresjonsfri overlevelse (PFS) bestemt av utprøver signifikant høyere i letrozol og Tyverb-armen sammenlignet med letrozol og placebo. I den HER2-negative populasjonen var det ingen forskjell i PFS mellom letrozol + Tyverb og letrozol + placebo (se tabell 6).

Tabell 6 Data for progresjonsfri overlevelse fra EGF30008-studien (Tyverb/letrozol)

	HER2-positiv populasjon		HER2-negativ populasjon	
	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, uker (95% KI)	35,4 (24,1, 39,4)	13,0 (12,0, 23,7)	59,7 (48,6, 69,7)	58,3 (47,9, 62,0)
Hazard ratio	0,71 (0,53, 0,96)		0,90 (0,77, 1,05)	
p-verdi	0,019		0,188	
Objektiv responstrate (ORR)	27,9 %	14,8 %	32,6 %	31,6 %
Odds ratio	0,4 (0,2, 0,9)		0,9 (0,7, 1,3)	
p-verdi	0,021		0,26	
Klinisk nytterate (CBR)	47,7 %	28,7 %	58,2 %	31,6 %
Odds ratio	0,4 (0,2, 0,8)		1,0 (0,7, 1,2)	
p-verdi	0,003		0,199	
KI = konfidensintervall HER2 overuttrykk = IHC 3+ og/eller FISH-positiv; HER2-negativ = IHC 0, 1+ eller 2+ og/eller FISH-negativ Klinisk nytterate = komplett respons, partiell respons og stabil sykdom i ≥ 6 måneder				

Ved analysetidspunktet av endelig PFS (med oppfølgingsmedian på 2,64 år) var ikke data for total overlevelse fullstendige, og det var ingen signifikant forskjell mellom behandlingsgruppene i den HER2-positive populasjonen. Dette hadde ikke endret seg ved ytterligere oppfølging (oppfølgingsmedian på > 7,5 år, se tabell 7).

Tabell 7 Resultater for total overlevelse (OS) fra studie EGF30008 (kun i HER2-positiv populasjon)

	Tyverb 1500 mg/dag + letrozol 2,5 mg/dag N = 111	Letrozol 2,5 mg/dag + placebo N = 108
Forhåndsplanlagt OS-analyse (gjennomført ved den endelige PFS-analysen 3. juni 2008)		
Oppfølgingsmedian (år)	2,64	2,64
Dødsfall (%)	50 (45)	54 (50)
Hazard ratio^a (95% KI), p-verdi^b	0,77 (0,52, 1,14); 0,185	
Endelig OS-analyse (post-hoc analyse, 7. august 2013)		
Oppfølgingsmedian (år)	7,78	7,55
Dødsfall (%)	86 (77)	78 (72)
Hazard ratio (95% KI), p-verdi	0,97 (0,07,1,33); 0,848	
Medianverdier fra Kaplan-Meier analyse; HR og p-verdi fra Cox-regresjonsmodeller justert for viktige prognostiske faktorer.		
a. Estimat av hazard ratio for behandling, hvor < 1 indikerer en lavere risiko med letrozol 2,5 mg + lapatinib 1500 mg sammenlignet med letrozol 2,5 mg + placebo.		
b. P-verdi fra Cox-regresjonsmodell, stratifisert for sykdomslokasjon og tidligere adjuvant terapi ved screening.		

Kardioelektrofysiologi

Effekten av lapatinib på QT-intervallet ble evaluert i en enkeltblindet, placebokontrollert, enkeltsekvensert (placebo og aktiv behandling) overkrysningsstudie hos pasienter med avanserte solide tumorer (EGF114271) (n = 58). I løpet av den 4 dager lange behandlingsperioden ble tre doser med matchende placebo administrert med 12 timers mellomrom morgen og kveld på dag 1 og om morgenen på dag 2. Dette ble etterfulgt av tre doser med lapatinib 2000 mg administrert på samme måte. Målinger, inkludert elektrokardiogram (EKG) og farmakokinetiske prøver ble tatt ved baseline og på samme tidspunkt på dag 2 og dag 4.

I den evaluerbare populasjonen (n = 37), ble det maksimale gjennomsnittet $\Delta\Delta\text{QTcF}$ (90 % KI) på 8,75 ms (4,08, 13,42) observert 10 timer etter inntak av den tredje dosen av lapatinib 2000 mg. $\Delta\Delta\text{QTcF}$ oversteg grenseverdien på 5 ms og den øvre grensen 90 % KI oversteg grenseverdien på 10 ms ved flere tidspunkter. Resultatene for den farmakodynamiske populasjonen (n = 52) var i samsvar med de fra den evaluerbare populasjonen (maks $\Delta\Delta\text{QTcF}$ (90 % KI) på 7,91 ms (4,13, 11,68) observert 10 timer etter inntak av den tredje dosen av lapatinib 2000 mg).

Det er et positivt forhold mellom plasmakonsentrasjoner av lapatinib og $\Delta\Delta\text{QTcF}$. Lapatinib gir en maksimal gjennomsnittskonsentrasjon på 3920 (3450-4460) ng/ml (geometrisk gjennomsnitt/95% KI), som overstiger det geometriske gjennomsnittet $C_{\text{max,ss}}$ og 95 % KI-verdier observert etter de godkjente doseringsregimer. I tillegg kan en økning i maksimaleksponering av lapatinib være forventet når lapatinib blir tatt gjentatte ganger med mat (se pkt. 4.2 og 5.2) eller når det blir tatt samtidig med sterke CYP3A4-hemmere. Når lapatinib blir tatt i kombinasjon med sterke CYP3A4-hemmere kan QTc-intervallet forventes å bli forlenget med 16,1 ms (12,6-20,3 ms) som demonstrert i en modellbasert prediksjon (se pkt. 4.4).

Effekt av mat på lapatinib-eksponering

Biotilgjengeligheten og dermed også plasmakonsentrasjonen til lapatinib øker med matinntak, og er relatert til innholdet og tidspunktet for måltidet. Dosering av lapatinib én time etter et måltid resulterer i ca. 2-3 ganger høyere systemisk eksponering sammenlignet med dosering én time før et måltid (se pkt. 4.5 og 5.2).

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Tyverb i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av brystkreft (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absolutt biotilgjengelighet etter oral administrering av lapatinib er ukjent, men den er ufullstendig og variabel (omtrent 70 % variasjonskoeffisient i AUC). Serumkonsentrasjoner sees etter en median tidsforsinkelse ("lag-time") på 0,25 timer (område: 0 til 1,5 time). Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) av lapatinib oppnås omtrent 4 timer etter administrering. Daglig dosering med 1250 mg gir et geometrisk gjennomsnitt (variasjonskoeffisient) med C_{max} -verdier på 2,43 (76 %) mikrog/ml og AUC-verdier på 36,2 (79 %) mikrog*time/ml ved steady-state.

Systemisk eksponering for lapatinib er økt når det administreres sammen med mat. AUC-verdien for lapatinib var omtrent 3 ganger høyere (C_{max} omtrent 2,5 ganger høyere) ved administrering sammen med mat med lite fett (5 % fett [500 kalorier]), og omtrent 4 ganger høyere (C_{max} omtrent 3 ganger høyere) ved administrering sammen med mat rik på fett (50 % fett [1000 kalorier]) sammenlignet med administrasjon i fastende tilstand. Systemisk eksponering av lapatinib påvirkes også av administrasjonstidspunktet relatert til matinntaket. Gjennomsnittlige AUC-verdier var henholdsvis ca. 2- og 3-ganger så høye når lapatinib ble administrert 1 time etter et fettfattig eller fettriikt måltid sammenlignet med dosering 1 time før et fettfattig frokostmåltid.

Distribusjon

Lapatinib har høy proteinbinding (over 99 %) til albumin og alfa-1 surt glykoprotein. *In vitro* studier indikerer at lapatinib er et substrat for transportproteinene BCRP (ABCG1) og p-glykoprotein (ABCB1). Det er også vist at lapatinib hemmer disse effluks-transportproteinene *in vitro* i tillegg til transportproteinene for leveropptak OATP 1B1 ved klinisk relevante konsentrasjoner (IC_{50} -verdier lik 2,3 mikrog/ml). Den kliniske betydningen av disse effektene på farmakokinetikken til andre legemidler eller på den farmakologiske aktiviteten av andre legemidler mot kreft, er ikke kjent.

Biotransformasjon

Lapatinib metaboliseres i stor utstrekning, primært av CYP3A4 og CYP3A5 med mindre bidrag fra CYP2C19 og CYP2C8 til flere oksiderte metabolitter. Disse utgjør ikke mer enn 14 % av den dosen som er gjenfunnet i feces eller mer enn 10 % av lapatinibkonsentrasjonen i plasma.

Lapatinib hemmer CYP3A (K_i 0,6 til 2,3 mikrog/ml) og CYP2C8 (0,3 mikrog/ml) *in vitro* ved klinisk relevante konsentrasjoner. Lapatinib hemmet ikke signifikant følgende enzymer i humane levermikrosomer: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, og CYP2D6 eller UGT-enzymmer (*in vitro* IC_{50} -verdier var 6,9 mikrog/ml eller høyere).

Eliminasjon

Halveringstiden til lapatinib målt etter enkeltdoser øker med økende dose. Daglig dosering av lapatinib gir likevel steady-state innen 6 til 7 dager, noe som indikerer en effektiv halveringstid på 24 timer. Lapatinib metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4/5. Biliær ekskresjon kan også bidra til eliminasjonen. Den primære ekskresjonsveien for lapatinib og dens metabolitter er i feces. Lapatinib som er gjenfunnet uforandret i feces utgjør i median 27 % (fra 3 til 67 %) av den orale dosen. Mindre enn 2 % av den administrerte dosen (som lapatinib og metabolitter) skilles ut i urinen.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til lapatinib er ikke spesifikt studert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller hos pasienter som får hemodialyse. Tilgjengelige data antyder at det ikke er nødvendig med dosejusteringer hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til lapatinib ble undersøkt hos pasienter med moderat (n = 8 og Child-Pugh-verdi på 7-9) eller alvorlig (n = 4 og Child-Pugh-verdi høyere enn 9) nedsatt leverfunksjon og hos 8 friske kontrollpasienter. Systemisk eksponering (AUC) av lapatinib etter en oral enkeltdose på 100 mg økte med omtrent 56 % hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og 85 % hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Administrering av lapatinib til pasienter med nedsatt leverfunksjon må gjøres med forsiktighet (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Lapatinib ble studert hos drektige rotter og kaniner som fikk orale doser på 30, 60 og 120 mg/kg/dag. Det var ingen teratogene effekter, men mindre anomalier (venstresidig umbilikalarterie, cervicalribbe og for tidlig forbening) forekom hos rotter ved ≥ 60 mg/kg/dag (4 ganger den forventede humane kliniske eksponering). Hos kaniner ble lapatinib assosiert med maternal toksisitet ved 60 og 120 mg/kg/dag (henholdsvis 8 % og 23 % av forventet human klinisk eksponering) og abort ved 120 mg/kg/dag. Ved doser ≥ 60 mg/kg/dag fikk fosteret lavere fødselsvekt og mindre forandringer i skjelettet. I en pre- og postnatal utviklingsstudie med rotter ble det observert redusert overlevelse av avkom mellom fødsel og postnatal dag 21 ved doser på 60 mg/kg/dag eller høyere (5 ganger den forventede humane kliniske eksponering). Den høyeste dosen uten effekt i denne studien var 20 mg/kg/dag.

I karsinogenitetsstudier med lapatinib gitt oralt, ble det sett alvorlige hudlesjoner ved de høyeste dosene som ble testet. Basert på AUC var disse dosene ekvivalente med 2 ganger (hannrotter og mus) og 15 ganger (hunnrotter) human dose på 1250 mg gitt én gang daglig. Det ble ikke funnet bevis for karsinogenitet hos mus. Hos noen grupper av rotter behandlet med lapatinib var forekomsten av benign hemangiom i de mesenteriske lymfeknutene høyere enn hos kontrollgruppene. Det var også en økning i nyreinfarkt og papillær nekrose hos hunnrotter ved eksponeringer 7–10 ganger høyere enn den humane dosen på 1250 mg én gang daglig. Det er usikkert hvilken relevans disse funnene har for mennesker.

Det var ingen effekter på gonadefunksjonen, parring eller fertilitet hos hunn- og hannrotter ved doser opp til 120 mg/kg/dag (hunnrotter) og opptil 180 mg/kg/dag (hannrotter) (henholdsvis 8 og 3 ganger den forventede humane kliniske eksponeringen). Effekten på fertilitet hos mennesker er ukjent. Lapatinib var ikke klastogen eller mutagen i Ames-test og en serie av kromosomavvikstester: "the Chinese hamster chromosome aberration assay", "human lymphocyte chromosome aberration assay" og et *in vivo* "rat bone marrow chromosome aberration assay".

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Povidon (K30)
Natriumstivelsesglykolat (type A)
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Hypromellose
Titandioksid (E171)
Makrogol (400)
Polysorbat 80
Jernoksid, gult (E172)
Jernoksid, rødt (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blisterpakning

2 år

Boks

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tyverb leveres enten som blisterpakning eller boks.

Blisterpakning

For dosering med Tyverb/kapecitabin-kombinasjonen

Hver pakning med Tyverb inneholder 70 filmdrasjerte tabletter i blistere (polyamid /aluminium / polivinyllorid/ aluminium) med 10 tabletter i hvert blister. Hvert blister har en perforering langs midten slik at blisteret kan deles inn i daglige doser på 5 tabletter.

Flerpakningen inneholder 140 (2 pakninger á 70 tabletter) filmdrasjerte tabletter.

For dosering med Tyverb/aromatasehemmer-kombinasjonen

Hver pakning med Tyverb inneholder 84 filmdrasjerte tabletter i blistere (polyamid /aluminium / polivinyllorid/ aluminium) med 12 tabletter i hvert blister. Hvert blister har en perforering langs midten slik at blisteret kan deles inn i daglige doser på 6 tabletter.

Boks

Tyverb leveres også i boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE), med barnesikkert lokk av polypropylen. Hver boks inneholder 70, 84, 105 eller 140 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelsene vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/440/001-007

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. juni 2008

Dato for siste fornyelse: 19. september 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKEREANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Glaxo Wellcome S.A.
Avenida de Extremadura 3
09400 Aranda de Duero
Burgos
Spania

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spania

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE EMBALLASJE (14-DAGERSPAKNING)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tyverb 250 mg filmdrasjerte tabletter
lapatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder lapatinib ditosylatmonohydrat, tilsvarende 250 mg lapatinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert

70 filmdrasjerte tabletter
84 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/440/001 70 tabletter
EU/1/07/440/002 84 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Tyverb 250 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE EMBALLASJE (28-DAGERS FLERPAKNING)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tyverb 250 mg filmdrasjerte tabletter
lapatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder lapatinib ditosylatmonohydrat, tilsvarende 250 mg lapatinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert

140 filmdrasjerte tabletter
Flerpakning: 140 (2 pakker á 70) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/440/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Tyverb 250 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE EMBALLASJE (14-DAGERSPAKNING, DEL AV 28-DAGERS FLERPAKNING uten “blue box”)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tyverb 250 mg filmdrasjerte tabletter
lapatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder lapatinib ditosylatmonohydrat, tilsvarende 250 mg lapatinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert

70 filmdrasjerte tabletter

Komponent av en flerpakning, skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/07/440/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Tyverb 250 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTERE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tyverb 250 mg tabletter
lapatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
YTTERKARTONG OG ETIKETT PÅ BOKS**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tyverb 250 mg filmdrasjerte tabletter
lapatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder lapatinib ditosylatmonohydrat, tilsvarende 250 mg lapatinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert

70 filmdrasjerte tabletter
84 filmdrasjerte tabletter
105 filmdrasjerte tabletter
140 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/440/004	70 tabletter
EU/1/07/440/005	140 tabletter
EU/1/07/440/006	84 tabletter
EU/1/07/440/007	105 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

tyverb 250 mg [kun ytterkartong]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

[kun ytterkartong]

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

[kun ytterkartong]

PC
SN
NN

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Tyverb 250 mg filmdrasjerte tabletter lapatinib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tyverb er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tyverb
3. Hvordan du bruker Tyverb
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tyverb
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tyverb er og hva det brukes mot

Tyverb brukes til å behandle visse typer av brystkreft (som overuttrykker *HER2*) som har spredd seg fra den opprinnelige svulsten eller til andre organer (avansert eller metastatisk brystkreft). Det kan redusere eller stoppe veksten til kreftcellene, eller det kan drepe dem.

Tyverb forskrives i kombinasjon med et annet kreftlegemiddel.

Tyverb forskrives **sammen med kapecitabin**, til pasienter som tidligere har fått behandling mot avansert eller metastatisk brystkreft. Denne tidligere behandlingen mot metastatisk brystkreft må ha inkludert trastuzumab.

Tyverb forskrives **sammen med trastuzumab**, til pasienter som har hormonreseptor-negativ metastatisk brystkreft, og som tidligere har fått behandling mot avansert eller metastatisk brystkreft.

Tyverb forskrives **sammen med en aromatasehemmer**, til pasienter med hormonsensitiv metastatisk brystkreft (brystkreft som har større sannsynlighet for å vokse når det er hormoner tilstede) som ikke er egnet for cellegift.

Informasjon om disse legemidlene er beskrevet i separate pakningsvedlegg. **Snakk med legen din** for informasjon om disse andre legemidlene.

2. Hva du må vite før du bruker Tyverb

Bruk ikke Tyverb

- dersom du er allergisk overfor lapatinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Vis forsiktighet ved bruk av Tyverb

Legen din vil sjekke om hjertet ditt fungerer som det skal før og mens du behandles med Tyverb.

Informér legen din hvis du har noen hjerteproblemer før du tar Tyverb.

Legen din trenger også å vite dette før du tar Tyverb:

- om du har lungesykdom
- om du har lungebetennelse
- om du har **problemer med leveren**
- om du har **problemer med nyrene**
- om du har diaré (se avsnitt 4)

Legen din vil ta prøver for å sjekke at leveren din fungerer som den skal før behandling og mens du behandles med Tyverb.

Informér legen din dersom noe av dette gjelder deg.

Alvorlige hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner har blitt sett med Tyverb. Symptomer inkluderer hudutslett, blemmer og avskalling av hud.

Informér legen din så snart som mulig dersom du får noen av disse symptomene.

Andre legemidler og Tyverb

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også plantebaserte legemidler og reseptfrie legemidler.

Det er spesielt viktig å fortelle legen om du tar eller nylig har tatt noen av de følgende legemidlene. Noen legemidler kan påvirke hvordan Tyverb virker, eller Tyverb kan påvirke hvordan andre legemidler virker. Dette gjelder blant annet legemidlene i følgende grupper:

- johannesurt – et plantebasert legemiddel mot **depresjon**
- erytromycin, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, rifabutin, rifampicin, telitromycin – legemidler mot **infeksjoner**
- ciklosporin – et legemiddel for å **undertrykke immunsystemet**, for eksempel etter organtransplantasjon
- ritonavir, saquinavir – legemidler mot **hiv**
- fenytoin, karbamazepin – legemidler mot **epilepsi**
- cisaprid – et legemiddel mot visse **fordøyelsesproblemer**
- pimozid – et legemiddel mot visse **mentale lidelser**
- kinidin, digoksin – legemidler mot visse **herteproblemer**
- repaglinid – et legemiddel mot **diabetes**
- verapamil – et legemiddel mot **høyt blodtrykk** eller **herteproblemer** (*angina*)
- nefazodon – et legemiddel mot **depresjon**
- topotekan, paklitaksel, irinotekan, docetaksel – legemidler mot visse typer **kreft**
- rosuvastatin – et legemiddel mot **høyt kolesterol**
- syrenøytraliserende midler – mot **magesår** og **fordøyelsesbesvær**

Informér legen din dersom du bruker eller nylig har brukt noen av disse.

Legen din vil se på legemidlene du tar og sikre at du ikke tar noe som ikke kan tas sammen med Tyverb. Legen din vil anbefale alternative legemidler.

Inntak av Tyverb sammen med mat og drikke

Du må ikke drikke grapefruktjuice mens du behandles med Tyverb. Det kan påvirke måten legemidlet virker på.

Graviditet og amming

Effekten av Tyverb under graviditet er ikke kjent. Du skal ikke bruke Tyverb mens du er gravid med mindre legen din sier det.

- **Dersom du er gravid** eller planlegger å bli gravid, **må du fortelle dette til legen din.**
- **Bruk sikker prevensjon** for å unngå å bli gravid mens du tar Tyverb og i minst 5 dager etter den siste dosen.
- **Dersom du blir gravid** mens du tar Tyverb, **må du fortelle dette til legen din.**

Det er uvisst om Tyverb går over i morsmelk. Du skal ikke amme mens du tar Tyverb og i minst 5 dager etter den siste dosen.

- **Dersom du ammer** eller planlegger å amme, **må du fortelle dette til legen din.**

Snakk med lege eller apotek før du tar Tyverb dersom du er usikker.

Kjøring og bruk av maskiner

Du er ansvarlig for å avgjøre om du er i stand til å kjøre motorkjøretøy eller å utføre oppgaver som krever økt konsentrasjon. På grunn av de mulige bivirkningene av Tyverb kan din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner påvirkes. Disse bivirkningene er beskrevet i avsnitt 4, "Mulige bivirkninger".

Tyverb inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Tyverb

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Legen vil bestemme den riktige dosen av Tyverb for deg, basert på hvilken type brystkreft du har.

Dersom du får Tyverb **sammen med kapecitabin**, er den vanlige dosen **5 tabletter Tyverb daglig**, tatt som en enkelt dose.

Dersom du får Tyverb **sammen med trastuzumab**, er den vanlige dosen **4 tabletter Tyverb daglig**, tatt som en enkelt dose.

Dersom du får Tyverb **sammen med en aromatasehemmer**, er den vanlige dosen **6 tabletter Tyverb daglig**, tatt som en enkelt dose.

Ta den forskrevne dosen hver dag så lenge legen din sier.

Legen vil gi deg råd om dosen av dine kreftlegemidler, og hvordan du skal ta dem.

Hvordan du skal ta tablettene

- **Svelg alle tablettene hele med vann**, én etter én, til samme tid hver dag.
- **Ta Tyverb enten minst én time før eller minst én time etter måltid.** Ta tablettene til samme tid i forhold til måltidet hver dag. For eksempel: Du kan alltid ta tablettene én time før frokost.

Mens du tar Tyverb

- Avhengig av bivirkningene du opplever, kan legen anbefale å redusere dosen eller midlertidig stoppe behandlingen.
- Legen din vil også utføre undersøkelser av deg for å sjekke hjerte- og leverfunksjonen din før behandlingen og mens du behandles med Tyverb.

Dersom du tar for mye av Tyverb

Kontakt lege eller apotek umiddelbart. Vis dem pakningen hvis mulig.

Dersom du har glemt å ta Tyverb

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Ta neste dose som planlagt.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

En alvorlig allergisk reaksjon er en sjelden bivirkning (kan berøre opptil 1 av 1000 personer) og kan utvikles raskt. Symptomene kan være:

- hudutslett (inkludert kløende, klumpete utslett)
- unormalt pipende pust eller vanskeligheter med å puste
- hovne øyelokk, lepper eller tunge
- smerter i muskler eller ledd
- kollaps eller blackout.

Informér legen din umiddelbart om du får noen av disse symptomene, og ikke ta flere tabletter.

Svært vanlige bivirkninger (kan berøre flere enn 1 av 10 personer):

- diaré (som kan gjøre deg dehydrert og føre til alvorligere bivirkninger)
Informér legen din umiddelbart ved første tegn på diaré (løs avføring) da det er viktig at dette behandles med det samme. Informér også legen din hvis diareen din blir verre. Du finner ytterligere informasjon om hvordan du kan redusere risikoen for diaré på slutten av avsnitt 4.
- utslett, tørr hud, kløe
Informér legen din om du får hudutslett. Du finner mer informasjon om hvordan du kan redusere risikoen for hudutslett på slutten av avsnitt 4.

Andre svært vanlige bivirkninger

- tap av appetitt
- kvalme
- oppkast
- tretthet (fatigue), svakhet
- fordøyelsesbesvær
- forstoppelse
- sår i munnen
- magesmerter
- søvnvansker
- ryggsmarter
- smerter i hender og føtter
- smerter i ledd eller rygg
- en hudreaksjon på håndflatene eller fotsålene (kribling, nummenhet, smerter, opphovning eller rødhet)
- hoste, kortpustethet
- hodepine
- neseblod
- hetetokter
- uvanlig hårtap eller tynnere hår

Informér legen din dersom noen av disse bivirkningene blir alvorlige eller plagsomme.

Vanlige bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 10 personer):

- en effekt på hjertefunksjonen

I de fleste tilfeller vil effekten på hjertefunksjonen være symptomfri. Dersom du opplever noen symptomer fra denne bivirkningen vil du sannsynligvis merke uregelmessig hjerterytme og at du er kortpustet.

- leverproblemer, som kan forårsake kløe, gulfarging av øyne eller hud (gulsott), mørk urin eller smerte eller ubehag i øvre høyre region av magen
- neglelidelse – slik som en øm infeksjon og hevelse i neglebåndene
- hudfissurer (dype sprekkeformasjoner i huden eller revnet hud)

Informér legen din dersom du får noen av disse symptomene.

Mindre vanlige bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 100 personer):

- lungebetennelse forårsaket av behandlingen, som kan gi kortpustethet eller hoste
- Informér legen din umiddelbart dersom du får noen av disse symptomene.**

Andre mindre vanlige bivirkninger er:

- blodprøver som viser endringer i leverfunksjonen (vanligvis milde og forbigående)

Sjeldne bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 1000 personer):

- alvorlig allergisk reaksjon (*se begynnelsen av dette avsnittet*)

Hyppigheten av noen bivirkninger er ikke kjent (kan berøre et ukjent antall personer):

- uregelmessig hjerterytme (endring i den elektriske aktiviteten i hjertet)
- alvorlig hudreaksjon som kan inkludere: utslett, rød hud, blemmer på leppene, øynene eller munnen, hudavskalling (flassing), feber eller enhver kombinasjon av disse
- høyt blodtrykk i lungekretsløpet (økt blodtrykk i arteriene (blodårene) i lungene)

Dersom du får andre bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du merker andre bivirkninger enn de som er nevnt i dette pakningsvedlegget:

Hvordan redusere risiko for diaré og hudutslett

Tyverb kan forårsake alvorlig diaré

Dersom du får diaré mens du tar Tyverb:

- drikk mye væske (8 til 10 glass per dag), slik som vann, sportsdrikker eller andre klare væsker
- spis mat med lite fett og mye protein i stedet for fet eller sterkt krydret mat
- spis kokte grønnsaker i stedet for rå, og fjern skallet fra frukt før du spiser den
- unngå melk og melkeprodukter (også iskrem)
- unngå urtebaserte midler (noen av dem kan forårsake diaré).

Informér legen din dersom diaréen vedvarer.

Tyverb kan forårsake hudutslett

Legen din vil undersøke huden din før og under behandling.

For å ta vare på sensitiv hud:

- vask med såpefritt rengjøringsmiddel
- bruk parfymefri, allergitestet kosmetikk
- bruk solbeskyttelse (faktor 30 eller høyere).

Informér legen din dersom du får hudutslett.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tyverb

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen eller boksen og kartongen.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tyverb

- Virkestoff i Tyverb er lapatinib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder lapatinib ditosylatmonohydrat tilsvarende 250 mg lapatinib.
- Andre innholdsstoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon (K30), natriumstivelseglykolat (type A), magnesiumstearat, hypromellose, titandioksid (E171), makrogol (400), polysorbat 80, gult jernoksid (E172) og rødt jernoksid (E172).

Hvordan Tyverb ser ut og innholdet i pakningen

Tyverb filmdrasjerte tabletter er ovale, bikonvekse, gule, filmdrasjerte tabletter gravert med "GS XJG" på den ene siden.

Tyverb leveres enten som blisterpakning eller boks:

Blisterpakning

Hver pakning med Tyverb inneholder 70 eller 84 tabletter i blistere av aluminiumsfolie med 10 eller 12 tabletter i hvert blister. Hvert blister har en perforering langs midten og kan deles til to blisterremser på 5 eller 6 tabletter, avhengig av pakningsstørrelsen.

Tyverb er også tilgjengelig i flerpakninger med 140 tabletter. Denne består av 2 pakninger som hver inneholder 70 tabletter.

Boks

Tyverb er også tilgjengelig i plastboks som inneholder 70, 84, 105 eller 140 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Glaxo Wellcome S.A.
Avenida de Extremadura 3
09400 Aranda de Duero
Burgos
Spania

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spania

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.