

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tyverb 250 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder lapatinibditosylatmonohydrat svarende til 250 mg lapatinib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet).

Ovale, bikonvekse, gule filmovertrukne tabletter, der er præget "GS XJG" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Tyverb er indiceret til behandling af voksne patienter med brystcancer, hvis tumorer har overekspression af HER2 (ErbB2):

- I kombination med capecitabin til patienter med avanceret eller metastatisk brystcancer. Patienterne skal have progredierende sygdom efter behandling med antracyclin, taxan og trastuzumab. Trastuzumab skal være givet for metastatisk sygdom (se pkt. 5.1).
- I kombination med trastuzumab til patienter med hormonreceptor-negativ metastatisk sygdom, som er progredieret under tidligere behandling(er) med trastuzumab i kombination med kemoterapi (se pkt. 5.1).
- I kombination med en aromatasehæmmer til postmenopausale kvinder med hormonreceptorpositiv metastatisk sygdom, som det på nuværende tidspunkt ikke er hensigtsmæssigt at behandle med kemoterapi. Patienterne i registreringsstudiet var ikke tidligere blevet behandlet med trastuzumab eller en aromatasehæmmer (se pkt. 4.4 og 5.1). Der er ingen data for effekten af denne kombination i forhold til trastuzumab i kombination med en aromatasehæmmer hos denne patientpopulation.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Tyverb bør kun igangsættes af en læge, der har erfaring i brugen af lægemidler mod cancer.

Tumorer med overekspression af HER2 (ErbB2) er karakteriseret ved IHC3+ eller IHC2+ med gen-amplifikation eller gen-amplifikation alene. Patientens HER2-status skal bestemmes ved brug af nøjagtige og validerede metoder.

Dosering

Dosering ved kombination af Tyverb og capecitabin

Den anbefalede dosis af Tyverb er 1250 mg (fem tabletter) en gang daglig kontinuerligt.

Den anbefalede dosis af capecitabin er 2000 mg/m²/dag fordelt på to doser med 12 timers mellemrum. Behandlingen gives dag 1 til 14 i serier på 21 dage (se pkt. 5.1). Capecitabin bør tages sammen med mad eller inden for 30 minutter efter et måltid. Se endvidere capecitabins produktinformation.

Dosering ved kombinationen Tyverb / trastuzumab

Den anbefalede dosis af Tyverb er 1000 mg (dvs. fire tabletter) en gang daglig kontinuerligt.

Den anbefalede dosis af trastuzumab er 4 mg/kg administreret som en intravenøs støddosis efterfulgt af 2 mg/kg intravenøs ugentlig (se pkt. 5.1). Se endvidere produktinformationen for trastuzumab.

Dosering ved kombination af Tyverb og en aromatasehæmmer

Den anbefalede dosis af Tyverb er 1500 mg (seks tabletter) en gang daglig kontinuerligt.

Se produktinformationen for den samtidigt administrerede aromatasehæmmer for nærmere oplysninger om dosering.

Midlertidig afbrydelse af behandling og nedsættelse af dosis

Kardielle hændelser

Behandlingen med Tyverb skal afbrydes hos patienter, der får symptomer associeret med nedsat uddrivningsfraktion fra venstre ventrikel (Left ventricular ejection fraction (LVEF)), der ifølge "National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)" svarer til eller er større end grad 3, eller hvis patienternes LVEF falder til under normalområdet nedre grænse (se pkt. 4.4). Behandlingen med Tyverb kan genoptages med reduceret dosis (750 mg daglig ved kombination med trastuzumab, 1000 mg daglig ved kombination med capecitabin eller 1250 mg daglig ved kombination med en aromatasehæmmer) efter minimum to uger, hvis LVEF igen er normal, og patienten er symptomfri.

Interstitiel lungesygdom/pneumonitis

Behandlingen med Tyverb skal afbrydes hos patienter, der får pulmonale symptomer, der ifølge NCI CTCAE svarer til eller er større end grad 3 (se pkt. 4.4).

Diarré

Behandling med Tyverb skal afbrydes hos patienter med diarré NCI CTCAE grad 3 eller med grad 1 eller grad 2 med komplikationer (moderate til svære abdominale kramper, kvalme eller opkastning mere end eller lig med NCI CTCAE grad 2, nedsat performance-status, feber, sepsis, neutropeni, synlig blødning eller dehydrering) (se pkt. 4.4 og 4.8). Tyverb kan eventuelt genoptages ved en lavere dosis (nedsat 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 diarréen er bedret til grad 1 eller mindre. Tyverb skal seponeres permanent hos patienter, der får diarré NCI CTCAE grad 4.

Anden toksicitet

Det bør overvejes at ophøre eller midlertidigt afbryde behandlingen med Tyverb, hvis en patient udvikler toksicitet, der ifølge NCI CTCAE svarer til eller er større end grad 2. Når toksiciteten er bedret til grad 1 eller mindre, kan behandlingen med Tyverb genoptages med 1000 mg daglig ved kombination med trastuzumab, 1250 mg daglig ved kombination med capecitabin eller 1500 mg daglig ved kombination med en aromatasehæmmer. Hvis toksiciteten kommer igen, bør behandlingen med Tyverb genoptages med en lavere dosis (750 mg daglig ved kombination med trastuzumab, 1000 mg daglig ved kombination med capecitabin eller 1250 mg daglig ved kombination med en aromatasehæmmer).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt med dosisændringer til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Der bør udvises forsigtighed ved patienter med svært nedsat nyrefunktion, da der ikke er erfaring med Tyverb hos denne population (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Behandlingen med Tyverb bør afbrydes ved alvorlige ændringer i leverfunktionen, og behandlingen bør ikke genoptages hos disse patienter (se pkt. 4.4).

Indgift af Tyverb til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion bør ske med forsigtighed pga. øget eksponering for lægemidlet. Der findes ikke tilstrækkelige data fra patienter med nedsat leverfunktion til at kunne anbefale en bestemt dosisjustering (se pkt. 5.2).

Ældre

Der er begrænset information om brug af Tyverb / capecitabin og Tyverb / trastuzumab hos patienter på ≥ 65 år.

I et klinisk fase III-studie med Tyverb i kombination med letrozol var 44 % af det samlede antal patienter med hormonreceptorpositiv metastatisk brystcancer ≥ 65 år (*intent to treat* (ITT)-population: n = 642). Der blev ikke observeret overordnede forskelle i effekten af og sikkerheden ved kombinationen af Tyverb og letrozol mellem disse patienter og patienter < 65 år.

Pædiatrisk population

Tyverbs sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Tyverb er til oral anvendelse.

Den daglige dosis af Tyverb bør ikke deles. Tyverb skal tages enten mindst en time før eller mindst en time efter et måltid. For at minimere variationen hos den enkelte patient bør indtagelsen af Tyverb standardiseres i forhold til måltiderne, så Tyverb f.eks. altid tages en time før et måltid (for oplysninger om absorption, se pkt. 4.5 og 5.2).

Glemte doser skal ikke erstattes, og behandlingen skal genoptages ved næste planlagte daglige dosis (se pkt. 4.9).

Der henvises til produktinformationen for lægemidler, der administreres samtidig med Tyverb, for relevante oplysninger om dosering, herunder eventuelle dosisreduktioner, kontraindikationer og sikkerhedsoplysninger.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Data har vist, at Tyverb i kombination med kemoterapi er mindre effektivt end trastuzumab i kombination med kemoterapi.

Kardiel toksicitet

Lapatinib har været associeret med fald i LVEF (se pkt. 4.8). Lapatinib er ikke undersøgt hos patienter med symptomatisk hjerteinsufficiens. Der skal udvises forsigtighed, hvis Tyverb gives til patienter med tilstande, der kan hæmme venstre ventrikels funktion (herunder samtidig administration af potentielt kardiotoxiske lægemidler). Hjertefunktionen, herunder LVEF, skal måles hos alle patienter før initiering af behandling med Tyverb for at sikre, at patienten har en *baseline*-LVEF, der ligger inden for normalområdet. LVEF bør evalueres, så længe der behandles med Tyverb for at sikre, at LVEF ikke falder til et uacceptabelt niveau (se pkt. 4.2). I nogle tilfælde kan fald i LVEF være svære og medføre hjerteinsufficiens. Der er rapporteret om letale tilfælde, hvor dødsårsagen er uvis. I studier i forbindelse med lapatinibs kliniske udviklingsprogram er der rapporteret kardielle bivirkninger hos ca. 1 % af patienterne, herunder fald i LVEF. Der blev observeret symptomatisk fald i LVEF hos ca. 0,3 % af de patienter, der fik lapatinib. Når lapatinib blev administreret i kombination med trastuzumab mod metastatisk sygdom i det pivotale studie var incidensen af kardielle bivirkninger, herunder fald i LVEF, imidlertid højere (7 %) i forhold til lapatinib administreret alene (2 %). De kardielle bivirkninger set i dette studie havde samme karakter og sværhedsgrad som dem, der tidligere er set med lapatinib.

Der blev vist en koncentrationsafhængig forlængelse af QT-intervallet i et specifikt placebo-kontrolleret, *crossover*-studie hos forsøgspersoner med fremskredne, solide tumorer.

Der skal udvises forsigtighed, hvis Tyverb administreres til patienter med tilstande, som kan medføre QTc-forlængelse (herunder hypokaliæmi, hypomagnesiæmi og medfødt langt QT-syndrom), samtidig administration af andre lægemidler, der kan medføre QT-forlængelse eller tilstande der øger eksponeringen for lapatinib, såsom samtidig administration af stærke inhibitorer af CYP3A4). Der skal korrigeres for hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi før behandlingen. Elektrokardiogram med QT-måling bør foretages før og én til to uger efter opstart af behandling med Tyverb. Hvis klinisk indiceret, f.eks. efter opstart af en samtidig behandling, som kan påvirke QT eller som kan interagere med lapatinib, bør en ECG-måling også overvejes.

Interstitiel lungesygdom og pneumonitis

Lapatinib har været associeret med rapporter om pulmonal toksicitet inkl. interstitiel lungesygdom og pneumonitis (se pkt. 4.8). Patienterne bør monitoreres for pulmonal toksicitet (dyspnø, hoste, feber), og behandlingen skal seponeres hos patienter, som får symptomer af NCI CTCAE-grad 3 eller derover. Pulmonal toksicitet kan være svær og medføre respirationsinsufficiens. Der er rapporteret om letale tilfælde, hvor dødsårsagen er uvis.

Levertoksicitet

Levertoksicitet er set ved brug af Tyverb og kan i sjældne tilfælde være letal. Levertoksicitet kan forekomme dage til flere måneder efter behandlingens påbegyndelse. Ved behandlingsstart skal patienterne informeres om risikoen for levertoksicitet. Leverfunktionen (transaminaser, bilirubin og alkalisk fosfatase) bør monitoreres, før behandlingen påbegyndes og månedligt derefter, eller som klinisk indiceret. Behandlingen med Tyverb bør afbrydes ved alvorlige ændringer i leverfunktionen, og behandlingen bør ikke genoptages hos disse patienter. Patienter, som er bærere af HLA-allellerne DQA1*02:01 og DRB1*07:01, har øget risiko for Tyverb-associeret levertoksicitet. I et stort randomiseret klinisk studie med Tyverb-monoterapi (n=1.194) var den kumulative frekvens af alvorlige leverskader (ALAT > 5-gange øvre normalgrænse, NCI CTCAE grad 3) samlet set 2,8 % efter 1 års behandling. Den kumulative frekvens var 10,3 % hos bærere af allellerne DQA1*02:01 og DRB1*07:01 og 0,5 % hos ikke-bærere. Bærere af HLA-risiko-alleller er almindeligt forekommende (15-25 %) i kaukasiske, asiatiske, afrikanske og latinamerikanske populationer, men lavere (1 %) i japanske populationer.

Der skal udvises forsigtighed, hvis Tyverb gives til patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion og til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Diarré

Der er rapporteret om diarré inkl. svær diarré ved behandling med Tyverb (se pkt. 4.8). Diarré kan potentielt være livstruende, hvis der opstår dehydrering, nyreinsufficiens, neutropeni og /eller ubalance i elektrolytter, og tilfælde med dødelig udgang er rapporteret. Normalt opstår diarré tidligt i behandlingen med Tyverb. Diarré optrådte inden for de første 6 dage af behandlingen hos næsten halvdelen af de patienter, som fik diarré. Diarréen varer normal 4-5 dage. Diarré på grund af Tyverb er normalt af lav grad, alvorlig diarré NCI CTCAE grad 3 og 4 ses hos henholdsvis < 10 % og < 1 % af patienterne. Ved behandlingsstart bør patientens afføringsmønster og eventuelle andre symptomer (f.eks. feber, krampelignende mavesmerter, kvalme, opkastning, svimmelhed og tørst) fastlægges for at gøre det muligt at opdage ændringer under behandlingen og gøre det nemmere at identificere patienter med øget risiko for diarré. Patienterne skal informeres om øjeblikkeligt at indberette eventuelle ændringer i afføringsmønsteret. I potentielt alvorlige tilfælde af diarré skal måling af neutrofiltal og kropstemperatur overvejes. Pro-aktiv behandling af diarré med obstipantia er vigtigt. Svære tilfælde af diarré kan nødvendiggøre indgift af orale eller intravenøse elektrolytter og væsker, brug af antibiotika såsom fluoroquinoloner (specielt, hvis diarréen har varet over 24 timer, eller hvis der er feber eller grad 3 eller 4 neutropeni) og afbrydelse eller seponering af Tyverb-behandlingen (se pkt. 4.2 – midlertidig afbrydelse af behandling og nedsættelse af dosis – diarré).

Alvorlige hudlidelser

Alvorlige hudlidelser er set ved anvendelse af Tyverb. Hvis der er mistanke om *erythema multiforme* eller livstruende lidelser såsom Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse (som progressivt hududslæt ofte med blistre eller mucosale læsioner) skal Tyverbbehandlingen diskontinueres.

Samtidig behandling med CYP3A4-hæmmere eller -induktorer

Samtidig behandling med induktorer af CYP3A4 bør undgås pga. risiko for nedsat optagelse af lapatinib (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling med stærke inhibitorer af CYP3A4 bør undgås pga. risiko for øget optagelse af lapatinib (se pkt. 4.5).

Indtagelse af grapefrugtjuice bør undgås under behandling med Tyverb (se pkt. 4.5).

Samtidig indgift af Tyverb med oralt administrerede lægemidler med et smalt terapeutisk vindue, som er substrater for CYP3A4 og/eller CYP2C8, bør undgås (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling med stoffer, der øger gastrisk pH, bør undgås, idet opløseligheden og absorptionen af lapatinib kan reduceres (se pkt. 4.5).

Tyverb indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på lapatinib

Lapatinib metaboliseres hovedsageligt af CYP3A (se pkt. 5.2).

Hos raske frivillige, der fik ketoconazol, en stærk CYP3A4-inhibitor, i en dosis på 200 mg to gange daglig i 7 dage, øgedes den systemiske optagelse af lapatinib (100 mg/dag) med ca. 3,6 gange og halveringstiden øgedes 1,7 gange. Indgift af Tyverb samtidig med stærke inhibitorer af CYP3A4 (f.eks. ritonavir, saquinavir, telithromycin, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodon) bør undgås. Indgift af Tyverb samtidig med moderate inhibitorer af CYP3A4 bør ske med forsigtighed, og kliniske bivirkninger bør monitoreres omhyggeligt.

Hos raske frivillige, der fik carbamazepin, en CYP3A4-induktor, i en dosis på 100 mg to gange daglig i 3 dage og 200 mg to gange daglig i 17 dage, faldt den systemiske optagelse af lapatinib med ca. 72 %. Indgift af Tyverb samtidig med kendte induktorer af CYP3A4 (f.eks. rifampicin, rifabutin, carbamazepin, phenytoin eller perikon (*hypericum perforatum*)) bør undgås.

Lapatinib er et substrat for transportproteinerne p-glykoprotein (Pgp) og brystcancer-resistent protein (BCRP). Inhibitorer (ketoconazol, itraconazol, kinidin, verapamil, ciclosporin og erythromycin) og induktorer (rifampicin og perikon) af disse proteiner kan ændre optagelsen og/eller fordelingen af lapatinib (se pkt. 5.2).

Opløseligheden af lapatinib er pH-afhængig. Samtidig behandling med stoffer, der øger gastrisk pH, bør undgås, idet opløseligheden og absorptionen af lapatinib kan reduceres. Forudgående behandling med en protonpumpehæmmer (esomeprazol) nedsatte lapatinib-eksponeringen med i gennemsnit 27 % (interval: 6 % til 49 %). Denne effekt faldt med stigende alder fra ca. 40 år til 60 år.

Lapatinibs virkning på andre lægemidler

Lapatinib hæmmer CYP3A4 *in vitro* ved klinisk relevante koncentrationer. Samtidig administration af Tyverb med oralt administreret midazolam resulterede i en ca. 45 % stigning i AUC af midazolam. Der var ingen klinisk betydningsfuld stigning i AUC ved intravenøs administration af midazolam. Samtidig administration af Tyverb med oralt administrerede lægemidler, der har et smalt terapeutisk vindue, og som er substrater for CYP3A4 (f.eks. cisaprid, pimoqid og kinidin), bør undgås (se pkt. 4.4 og 5.2).

Lapatinib hæmmer CYP2C8 *in vitro* ved klinisk relevante koncentrationer. Samtidig administration af Tyverb med lægemidler med et smalt terapeutisk vindue, som er substrater for CYP2C8 (f.eks. repaglinid), bør undgås (se pkt. 4.4 og 5.2).

Samtidig administration af lapatinib og intravenøst paclitaxel øgede paclitaxel-eksponeringen med 23 % på grund af lapatinibs hæmning af CYP2C8 og/eller Pgp. En øgning af hyppigheden og sværhedsgraden af diarré og neutropeni er blevet observeret ved kombination af lapatinib og paclitaxel i kliniske studier. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af lapatinib og paclitaxel.

Samtidig administration af lapatinib og intravenøst administreret docetaxel påvirkede ikke i signifikant grad AUC eller C_{\max} af hverken lapatinib eller docetaxel. Imidlertid ses en øget forekomst af docetaxel-induceret neutropeni.

Samtidig administration af Tyverb med irinotecan (når det blev administreret som en del af FOLFIRI-regimet) resulterede i en ca. 40 % stigning i AUC af SN-38 – den aktive metabolit af irinotecan. Den præcise mekanisme for denne interaktion kendes ikke, men det antages, at interaktionen skyldes lapatinibs hæmning af et eller flere transportproteiner. Bivirkninger bør monitoreres tæt, hvis Tyverb administreres samtidig med irinotecan, og dosisreduktion af irinotecan bør overvejes.

Lapatinib hæmmer transportproteinet Pgp *in vitro* ved klinisk relevante koncentrationer. Samtidig administration af lapatinib og oralt administreret digoxin resulterede i ca. 80 % øgning af digoxins AUC. Der bør udvises forsigtighed ved administration af lapatinib samtidig med lægemidler, der er substrater for Pgp, og som har et smalt terapeutisk vindue. Dosisreduktion af Pgp-substratet bør overvejes.

Lapatinib hæmmer transportproteinerne BCRP og OATP1B1 (organisk anion-transporter) *in vitro*. Den kliniske relevans af denne virkning er ikke blevet evalueret. Det kan ikke udelukkes, at lapatinib påvirker farmakokinetikken af substrater for BCRP (f.eks. topotecan) og OATP1B1 (f.eks. rosuvastatin) (se pkt. 5.2).

Samtidig administration af Tyverb og capecitabin, letrozol eller trastuzumab ændrede ikke farmakokinetikken for disse lægemidler (eller metabolitterne af capecitabin) eller lapatinib i betydelig grad.

Interaktioner med mad og drikke

Lapatinibs biotilgængelighed øges op til fire gange, når det indtages sammen med mad afhængigt af f.eks. fedtindholdet i måltidet. Ydermere, afhængigt af hvilken type mad der indtages, er lapatinibs biotilgængelighed ca. 2-3 gange højere, når lapatinib indtages 1 time efter fødeindtagelse sammenlignet med indtagelse 1 time før dagens første måltid (se pkt. 4.2 og 5.2).

Grapefrugtjuice kan hæmme CYP3A4 i tarmvæggen og dermed øge biotilgængeligheden af lapatinib. Grapefrugtjuice bør derfor ikke indtages under behandling med Tyverb.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception og undgå at blive gravide under behandlingen med Tyverb og i mindst 5 dage efter den sidste dosis.

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af Tyverb hos gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Tyverb bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er absolut nødvendigt.

Amning

Sikker anvendelse af Tyverb under amning er ikke etableret. Det vides ikke, om lapatinib udskilles i human mælk. Der sås en vækstreduktion hos rotteynge, der fik lapatinib gennem modermælk. Kvinder, der behandles med Tyverb, skal ophøre med at amme og i mindst 5 dage efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra anvendelse af Tyverb til kvinder i den fertile alder.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tyverb påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. En negativ påvirkning af sådanne aktiviteter kan ikke forudsiges ud fra lapatinibs farmakologi. Patientens kliniske tilstand og lapatinibs sikkerhedsprofil skal tages i betragtning, når patientens evne til at udføre opgaver, der kræver dømmekraft, motoriske eller kognitive færdigheder, skal vurderes.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden ved lapatinib som monoterapi eller i kombination med andre kemoterapeutika mod forskellige cancerformer er blevet undersøgt hos over 20.000 patienter, herunder 198 patienter, som fik lapatinib i kombination med capecitabin, 149 patienter, som fik lapatinib i kombination med trastuzumab, og 654 patienter, som fik lapatinib i kombination med letrozol (se pkt. 5.1).

De almindeligste bivirkninger (> 25 %) undervejs i behandlingen med lapatinib var gastrointestinale hændelser (f.eks. diarré, kvalme og opkastning) samt udslæt. Palmoplantar erythrodysestesi (PPE) (hånd-fod-syndrom) var også almindeligt (> 25 %), når lapatinib blev administreret i kombination med capecitabin. Forekomsten af PPE var sammenlignelig i behandlingsarmen med lapatinib og capecitabin og i behandlingsarmen med capecitabin alene. Diarré var den bivirkning, der hyppigst medførte seponering af behandlingen, når lapatinib blev givet i kombination med capecitabin eller letrozol.

Der blev ikke rapporteret om yderligere bivirkninger forbundet med lapatinib i kombination med trastuzumab. Der var en øget forekomst af kardiell toksicitet, men disse bivirkninger havde samme karakter og sværhedsgrad som dem, der blev rapporteret i forbindelse med lapatinibs kliniske program (se pkt. 4.4 – kardiell toksicitet). Disse data er baseret på 149 patienter, der blev behandlet med denne kombination i det pivotale studie.

Liste over bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger er indberettet som havende en årsagsmæssig sammenhæng med lapatinib alene eller med lapatinib i kombination med capecitabin, trastuzumab eller letrozol.

Følgende konvention er anvendt til klassifikation af frekvenserne: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Immunsystemet	
Sjælden	Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi (se pkt. 4.3)
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig	Anoreksi
Psykiske forstyrrelser	
Meget almindelig	Søvnmangel*
Nervesystemet	
Meget almindelig	Hovedpine [†]
Almindelig	Hovedpine*
Hjerte	
Almindelig	Nedsat uddrivningsfraktion fra venstre ventrikel (se pkt. 4.2 - midlertidig afbrydelse af behandling og nedsættelse af dosis – kardielle hændelser og pkt. 4.4)
Ikke kendt	Ventrikulære arytmier/Torsades de Pointes, QT-forlængelse på elektrokardiogram
Vaskulære sygdomme	
Meget almindelig	Hedeture [†]
Luftveje, thorax og mediastinum	
Meget almindelig	Epistaxis [†] , hoste [†] , dyspnø [†]
Ikke almindelig	Interstitiel lungesygdom/pneumoni
Ikke kendt	Pulmonal arteriel hypertension**
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Diarré, som kan medføre dehydrering (se pkt. 4.2 - midlertidig afbrydelse af behandling og nedsættelse af dosis – anden toksicitet og pkt. 4.4), kvalme, opkastning, dyspepsi*, stomatitis*, obstipation*, abdominalsmerter*
Almindelig	Obstipation [†]
Lever og galdeveje	
Almindelig	Hyperbilirubinæmi, levertoksicitet (se pkt. 4.4)
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig	Udslæt (herunder akneiform dermatitis) (se pkt. 4. - midlertidig afbrydelse af behandling og nedsættelse af dosis – anden toksicitet), tør hud* [†] , palmoplantar erythrodysestesi (PPE) (hånd-fod-syndrom)*, alopeci [†] , pruritus [†]
Almindelig	Neglelidelser, herunder paronychia, hudfissurer.
Ikke kendt	Alvorlige hudlidelser inkl. Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN)
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig	Smerter i ekstremiteter* [†] , rygsmerter* [†] , artralgi [†]
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig	Træthed, slimhindebetændelse*, asteni [†]

* Disse bivirkninger blev observeret, når lapatinib blev administreret i kombination med capecitabin.

[†] Disse bivirkninger blev observeret, når lapatinib blev administreret i kombination med letrozol.

** Bivirkninger fra spontane indberetninger og litteraturen.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Nedsat uddrivningsfraktion fra venstre ventrikel og forlængelse af QT-intervallet

Nedsat uddrivningsfraktion fra venstre ventrikel (LVEF) er rapporteret hos ca. 1 % af de patienter, der har fået lapatinib, og var asymptomatisk i mere end 70 % af tilfældene. Fald i LVEF blev normaliseret eller forbedret i over 70 % af tilfældene, heraf ca. 60 % ved seponering af behandlingen med lapatinib og ca. 40 % ved fortsat behandling med lapatinib. Der blev observeret symptomatiske fald i LVEF hos ca. 0,3 % af de patienter, der fik lapatinib som monoterapi eller i kombination med andre lægemidler til behandling af cancer. De observerede bivirkninger inkluderer dyspnø, hjerteinsufficiens og palpitationer. I alt 58 % af disse symptomatiske patienter kom sig. LVEF-fald blev rapporteret hos 2,5 % af de patienter, der fik lapatinib i kombination med capecitabin sammenlignet med 1,0 % ved capecitabin alene. Der blev rapporteret om fald i LVEF hos 3,1 % af de patienter, som fik lapatinib i kombination med letrozol, sammenlignet med 1,3 % af de patienter, som fik letrozol og placebo. Fald i LVEF blev rapporteret hos 6,7 % af de patienter, der fik lapatinib i kombination med trastuzumab, sammenlignet med hos 2,1 % af de patienter, der fik lapatinib alene.

En koncentrationsafhængig forlængelse af QTcF (maksimalt gennemsnit $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 8,75 ms; 90 % CI 4,08; 13,42) blev observeret i et specifikt QT-studie hos patienter med fremskredne, solide tumorer (se pkt. 4.4).

Diarré

Diarré opstod hos ca. 65 % af de patienter, der blev behandlet med lapatinib i kombination med capecitabin, hos 64 % af de patienter, som fik lapatinib i kombination med letrozol, og hos 62 % af de patienter, som fik lapatinib i kombination med trastuzumab. De fleste tilfælde af diarré var grad 1 eller 2, og medførte ikke afbrydelse af behandlingen med lapatinib. Diarréen kan afhjælpes med pro-aktiv behandling (se pkt. 4.4). Der er dog set få tilfælde af akut nyresvigt, hvilket er opstået som følge af svær dehydrering pga. diarré.

Udslæt

Udslæt opstod hos ca. 28 % af de patienter, der blev behandlet med lapatinib i kombination med capecitabin, hos 45 % af de patienter, som fik lapatinib i kombination med letrozol, og hos 23 % af de patienter, som fik lapatinib i kombination med trastuzumab. Udslættet var generelt let og resulterede ikke i afbrydelse af behandlingen med lapatinib. Det anbefales, at den ordinerende læge udfører en undersøgelse af huden før behandlingsstart og regelmæssigt under behandlingen. Patienter, som får hudreaktioner, skal rådes til at undgå sollys og til at anvende solcreme med en beskyttelsesfaktor (SPF) på ≥ 30 . Hvis patienten får en hudreaktion, skal hele kroppen undersøges ved hvert besøg indtil en måned efter, reaktionen er forsvundet. Patienter med omfattende eller vedvarende hudreaktioner bør henvises til en dermatolog.

Levertoksicitet

Risikoen for lapatinib-induceret levertoksicitet var associeret med bærertilstand af HLA-allelerne DQA1*02:01 og DRB1*07:01 (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen specifik antidot til hæmning af EGFR (ErbB1)- og/eller HER2 (ErbB2)-tyrosin-phosphorylering. Den maksimale orale dosis lapatinib, der er administreret i kliniske studier, er 1800 mg en gang daglig.

Asymptomatiske og symptomatiske tilfælde af overdosering er rapporteret hos patienter i behandling med Tyverb. Hos patienter, der tog op til 5000 mg lapatinib, sås allerede kendte symptomer relateret til lapatinib (se pkt. 4.8) samt i nogle tilfælde øm hovedbund og/eller slimhindeinflammation. I et enkelt tilfælde, hvor en patient tog 9000 mg Tyverb, sås sinus-takykardi (patienten havde et ellers normalt ekg).

Lapatinib udskilles ikke væsentligt via nyrerne og bindes i høj grad til plasmaproteiner. Det kan derfor ikke forventes, at hæmodialyse vil være en effektiv måde at øge udskillelsen af lapatinib.

Yderligere tiltag bør være som klinisk indiceret eller efter anbefalinger fra Giftlinjen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, human epidermal vækstfaktor receptor 2 (HER2) tyrosinkinase hæmmere, ATC-kode: L01EH01.

Virkningsmekanisme

Lapatinib er en 4-anilinoquinazolin-kinase-hæmmer af intracellulær tyrosin-kinase-domæner af både EGFR (ErbB1)- og HER2 (ErbB2)-receptorer (anslåede K_i^{app} -værdier på hhv. 3 nM og 13 nM) med en langsom udfasningshastighed fra disse receptorer (halveringstiden er større end eller lig med 300 minutter). Lapatinib hæmmer ErbB-drevet tumorcellevækst *in vitro* og i forskellige dyremodeller.

Kombination af lapatinib og trastuzumab kan forårsage komplementære virkningsmekanismer samt ikke-overlappende resistensmekanismer. Den væksthæmmende effekt af lapatinib blev vurderet i trastuzumab-konditionerede cellelinjer. Lapatinib bevarede betydelig aktivitet over for HER2-amplificerende brystcancer cellelinjer selekteret til langtidsvækst i trastuzumab-holdigt medium *in vitro*, og i kombination med trastuzumab var der en synergistisk virkning i disse cellelinjer.

Klinisk virkning og sikkerhed

Kombinationsbehandling med Tyverb og capecitabin

Effekten og sikkerheden ved Tyverb i kombination med capecitabin til brystcancerpatienter med god performance status blev evalueret i et randomiseret fase III-studie. Patienter egnede til inklusion havde lokalt avanceret eller metastatisk brystcancer med overekspression af HER2, progredierende efter tidligere behandling, der inkluderede taxan, antracyclin og trastuzumab. LVEF blev evalueret hos alle patienter (vha. ekkokardiogram [ECHO] eller *multiple gated acquisition* [MUGA]) før initiering af behandling med Tyverb for at sikre, at *baseline*-LVEF lå inden for normalområdet. I det kliniske studie blev LVEF monitoreret med ca. 8 ugers intervaller under behandling med Tyverb for at sikre, den ikke faldt til under normalområdets nedre grænse. De fleste fald i LVEF (mere end 60 % af tilfældene) sås i løbet af de første 9 ugers behandling, imidlertid fandtes der begrænsede data på langtidsanvendelse.

Patienterne blev randomiseret til enten Tyverb 1250 mg en gang om dagen (kontinuerligt) og capecitabin (2000 mg/m²/døgn på dag 1-14 hver 21. dag) eller til capecitabin alene (2500 mg/m²/døgn på dag 1-14 hver 21. dag). Det primære endepunkt var tid til progression (TTP). Evalueringerne blev foretaget af studiets investigatore og af et uafhængigt panel, der var blindet over for behandlingen. Studiet blev standset på grund af resultaterne af en planlagt interim-analyse, der viste en forbedring i TTP hos de patienter, der fik Tyverb og capecitabin. I tiden fra interim-analysen og til inklusionen standsede blev der inkluderet yderligere 75 patienter i studiet. Tabel 1 viser investigators analyse af data ved inklusionsafslutning.

Tabel 1 Tid til progression (TTP) fra studie EGF100151 (Tyverb/capecitabin)

	Investigators vurdering	
	Tyverb (1250 mg/dag) + capecitabin (2000 mg/m ² /dag, dag 1-14 hver 21. dag)	Capecitabin (2500 mg/m ² /dag, dag 1-14 hver 21. dag)
	(n = 198)	(n = 201)
Antal TTP-forekomster	121	126
Median TTP, uger	23,9	18,3
Hazard ratio	0,72	
(95 % CI)	(0,56; 0,92)	
p-værdi	0,008	

Den uafhængige vurdering af data viste også, at når Tyverb blev givet sammen med capecitabin, blev tiden til progression øget signifikant (hazard ratio 0,57 [95 % CI 0,43; 0,77], p = 0,0001) sammenlignet med capecitabin alene.

Tabel 2 viser resultaterne af en opdateret analyse af de samlede overlevelsesdata frem til den 28. september 2007.

Tabel 2 Samlet overlevelse fra studie EGF100151 (Tyverb/capecitabin)

	Tyverb (1250 mg/dag) + capecitabin (2000 mg/m ² /dag, dag 1-14 hver 21. dag)	Capecitabin (2500 mg/m ² /dag, dag 1-14 hver 21. dag)
	(n = 207)	(n = 201)
	Antal døde	148
Medianoverlevelse, uger	74,0	65,9
Hazard ratio	0,9	
(95 % CI)	(0,71; 1,12)	
p-værdi	0,3	

I kombinationsgruppen var der 4 tilfælde (2 %) af progression i centralnervesystemet sammenlignet med 13 tilfælde (6 %) af progression i gruppen med capecitabin alene.

Der foreligger data om effekten af og sikkerheden ved Tyverb i kombination med capecitabin i forhold til trastuzumab i kombination med capecitabin. Et randomiseret fase III-studie (EGF111438) (n=540) sammenlignede effekten af de to regimer på incidensen af CNS som det første sted med recidiv hos kvinder med metastatisk brystcancer med overekspression af HER2. Patienterne blev enten randomiseret til 1250 mg Tyverb én gang dagligt (kontinuerligt) plus capecitabin (2000 mg/m²/dag på dag 1-14 hver 21. dag) eller trastuzumab (infusion med startdosis på 8 mg/kg efterfulgt af infusion af 6 mg/kg hver 3. uge) plus capecitabin (2500 mg/m²/dag på dag 1-14 hver 21. dag). Randomiseringen blev stratificeret efter tidligere behandling med trastuzumab og antallet af tidligere behandlinger mod metastatisk sygdom. Studiet blev afbrudt, da interimanalysen (n = 475) viste en lav incidens af CNS-relaterede hændelser og bedre effekt i armen med trastuzumab plus capecitabin med hensyn til progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse (se resultaterne af den endelige analyse i tabel 3).

I armen med Tyverb plus capecitabin var CNS det første sted med progression hos 8 patienter (3,2 %) sammenlignet med 12 patienter (4,8 %) i armen med trastuzumab plus capecitabin.

Lapatinibs virkning på CNS-metastaser

Lapatinib har i form af objektivi respons vist beskeden aktivitet i behandlingen af etablerede CNS-metastaser. I et metastatisk og i et tidligt stadiet af brystcancer var effekten til forebyggelse af CNS-metastaser begrænset.

Tabel 3 Analyser af investigators vurdering af progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse

	Investigators vurdering af PFS		Samlet overlevelse	
	Tyverb (1250 mg/dag) + capecitabin (2000 mg/m ² /dag, dag 1-14 hver 21. dag)	Trastuzumab (infusion med startdosis på 8 mg/kg efterfulgt af infusion af 6 mg/kg hver 3. uge) + capecitabin (2500 mg/m ² /dag, dag 1-14 hver 21. dag)	Tyverb (1250 mg/dag) + capecitabin (2000 mg/m ² /dag, dag 1-14 hver 21. dag)	Trastuzumab (infusion med startdosis på 8 mg/kg efterfulgt af infusion af 6 mg/kg hver 3. uge) + capecitabin (2500 mg/m ² /dag, dag 1-14 hver 21. dag)
ITT-population				
n	271	269	271	269
Antal (%) med hændelse ¹	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
Kaplan-Meier- estimat, måneder^a				
Median (95 % CI)	6,6 (5,7; 8,1)	8,0 (6,1; 8,9)	22,7 (19,5; -)	27,3 (23,7; -)
Stratificeret hazard ratio^b				
HR (95 % CI)	1,30 (1,04; 1,64)		1,34 (0,95; 1,90)	
p-værdi	0,021		0,095	
Forsøgspersoner, der tidligere havde fået trastuzumab*				
n	167	159	167	159
Antal (%) med hændelse 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)	
Forsøgspersoner, der ikke tidligere havde fået trastuzumab*				
n	104	110	104	110
Antal (%) med hændelse 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 = konfidensinterval.				
a. PFS blev defineret som tiden fra randomiseringen til den tidligste dato for sygdomsprogression eller dødsfald uanset årsagen, eller til datoen for censurering.				
b. Pike-estimat af behandlings hazard ratio, hvor < 1 indikerer en lavere risiko ved Tyverb plus capecitabin sammenlignet med trastuzumab + capecitabin.				
1. PFS-hændelse er progression eller død, og OS-hændelse er død uanset årsag.				
2. NE = median blev ikke nået.				
*Post hoc-analyse.				

Kombinationsbehandling med Tyverb og trastuzumab

Lapatinibs effekt og sikkerhed i kombination med trastuzumab ved metastatisk brystcancer blev evalueret i et randomiseret studie. Egnede patienter var kvinder med stadie-IV ErbB2 metastatisk brystcancer med gen-amplifikation (eller protein-overekspression), som tidligere var blevet behandlet med antracykliner eller taxaner. I tillæg hertil, og som beskrevet i protokollen, skulle investigatorene have rapporteret patienterne som værende progredieret under deres seneste trastuzumabholdige regime for metastatisk sygdom. Det gennemsnitlige antal tidligere behandlingsregimer med trastuzumab var tre. Patienterne blev randomiseret til enten oral lapatinib 1000 mg en gang om dagen og trastuzumab 4 mg/kg administreret som intravenøs støddosis efterfulgt af 2 mg/kg intravenøs ugentlig (n = 148) eller til oral lapatinib 1500 mg en gang om dagen (n = 148). Patienter, som viste objektiv sygdomsprogression efter mindst 4 ugers behandling med lapatinib-monoterapi, var egnede til at overgå til kombinationsbehandling. 77 (52 %) af de 148 patienter, som fik monoterapi, blev ved sygdomsprogression udvalgt til at få kombinationsbehandling.

Studiets primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS). Sekundære endepunkter var responsrate og samlet overlevelse (OS). Median alder var 51 år, og 13 % var 65 år eller ældre. 94 % var kaukasiske. Størstedelen af patienterne i begge behandlingsarme havde visceral sygdom (215 [73 %] af det samlede antal patienter). Derudover var 150 [50 %] af patienterne hormonreceptornegative. Et resumé af effekt-endepunkter og samlet overlevelse er vist i tabel 4. Resultaterne af en delgruppeanalyse af foruddefineret stratifikationsfaktor (hormonreceptorstatus) er vist i tabel 5.

Tabel 4 Progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse (Tyverb / trastuzumab)

	Lapatinib plus trastuzumab (n = 148)	Lapatinib alene (n = 148)
Median PFS¹, uger (95 % CI)	12,0 (8,1; 16,0)	8,1 (7,6; 9,0)
Hazard ratio (95 % CI)	0,73 (0,57; 0,93)	
p-værdi	0,008	
Responsrate, % (95 % CI)	10,3 (5,9; 16,4)	6,9 (3,4; 12,3)
Døde	105	113
Median overlevelse¹, måneder (95 % CI)	14,0 (11,9; 17,2)	9,5 (7,6; 12,0)
Hazard ratio (95 % CI)	0,74 (0,57; 0,97)	
p-værdi	0,026	

PFS = progressionsfri overlevelse; CI = konfidensinterval.

¹Kaplan-Meier-estimat

Tabel 5 Sammendrag af PFS og OS i studier med hormonreceptornegative kvinder

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

Kombinationsbehandling med Tyverb og letrozol

Tyverb er undersøgt i kombination med letrozol til behandling af postmenopausale kvinder med hormonreceptorpositiv (østrogenreceptorpositiv [ER-positiv] og/eller progesteronreceptorpositiv [PgR-positiv]) avanceret eller metastatisk brystcancer.

Fase III-studiet (EGF30008) var randomiseret, dobbeltblindet og placebokontrolleret. Forsøgsdeltagerne var ikke tidligere blevet behandlet for metastatisk sygdom.

I populationen med overekspression af HER2 blev der kun inkluderet to patienter, som tidligere havde fået trastuzumab. To af patienterne havde tidligere fået behandling med en aromatasehæmmer, og ca. halvdelen havde fået tamoxifen.

Patienterne blev randomiseret til 2,5 mg letrozol en gang daglig og 1500 mg Tyverb en gang daglig eller letrozol i kombination med placebo. Randomiseringen var stratificeret efter sygdomsramte områder og tid siden seponering af tidligere, adjuverende antiøstrogenbehandling. Patienternes HER2-receptorstatus blev bestemt retrospektivt på centrallaboratoriet. Af det samlede antal patienter, der var randomiseret til behandling, havde 219 patienter tumorer med overekspression af HER2-receptoren. Disse patienter udgjorde den foruddefinerede primære population til effektanalysen. I alt 952 patienter havde HER2-negative tumorer, og hos i alt 115 patienter kunne tumorens HER2-status ikke bekræftes (ingen tumorprøve, intet analyseresultat eller anden årsag).

Hos patienter med metastatisk brystcancer med overekspression af HER2 var den progressionsfrie overlevelse (PFS) efter investigators vurdering signifikant længere ved behandling med letrozol og Tyverb end ved behandling med letrozol og placebo. I den HER2-negative population var der ingen forbedring af PFS ved behandling med letrozol og Tyverb i forhold til behandling med letrozol og placebo (se Tabel 6).

Tabel 6 Progressionsfri overlevelse fra studie EGF30008 (Tyverb/letrozol)

	Population med overekspression af HER2		HER2-negativ population	
	n = 111	n = 108	n = 478	n = 474
	1500 mg Tyverb/dag + 2,5 mg letrozol/dag	2,5 mg letrozol/dag + placebo	1500 mg Tyverb/dag + 2,5 mg letrozol/dag	2,5 mg letrozol/dag + placebo
Median PFS (antal uger) (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)
Hazard ratio	0,71 (0,53; 0,96)		0,90 (0,77; 1,05)	
p-værdi	0,019		0,188	
Objektiv responsrate (ORR)	27,9 %	14,8 %	32,6 %	31,6 %
Odds ratio	0,4 (0,2; 0,9)		0,9 (0,7; 1,3)	
p-værdi	0,021		0,26	
Klinisk benefit-rate (CBR)	47,7 %	28,7 %	58,2 %	31,6 %
Odds ratio	0,4 (0,2; 0,8)		1,0 (0,7; 1,2)	
p-værdi	0,003		0,199	

CI = konfidensinterval
HER2-overekspression = IHC 3+ og/eller FISH-positiv; HER2-negativ = IHC 0, 1+ eller 2+ og/eller FISH-negativ
Den kliniske benefit-rate defineres som komplet og partiel respons samt stabil sygdom i ≥ 6 måneder.

Ved tidspunktet for den endelige PFS analyse (med median *follow-up* på 2,64 år) var der ikke tilstrækkelige data vedrørende den samlede overlevelse, og der var ingen signifikant forskel mellem behandlingsgrupperne i den HER2-positive population; dette havde ikke ændret sig ved en senere *follow-up* (median *follow-up* på > 7,5 år, se tabel 7).

Tabel 7 Resultatet for samlet overlevelse (OS) fra studie EGF30008 (kun i HER2-positiv population)

	Tyverb 1500 mg / dag + letrozol 2,5 mg /dag n = 111	letrozol 2,5 mg /dag + placebo n = 108
Forhåndsplanlagt OS-analyse (foretaget på tidspunktet for den endelige PFS-analyse, 03. juni 2008)		
Median <i>follow-up</i> (år)	2,64	2,64
Døde (%)	50 (45)	54 (50)
Hazard ratio ^a (95% CI), p-værdi ^b	0,77 (0,52-1,14); 0,185	
Endelig OS-analyse (post-hoc-analyse, 07. august 2013)		
Median <i>follow-up</i> (år)	7,78	7,55
Døde (%)	86 (77)	78 (72)
Hazard ratio (95% CI), p-værdi	0,97 (0,07-1,33); 0,848	
Medianværdier fra Kaplan-Meier-analyser; HR (hazard ratio) og p-værdier fra Cox-regressionsmodeller, korrigeret for vigtige prognostiske faktorer.		
a. Estimat af behandlings-hazard-ratio, hvor < 1 indikerer en lavere risiko med letrozol 2,5 mg + lapatinib 1500 mg sammenlignet med letrozol 2,5 mg + placebo.		
b. P-værdi fra Cox-regressionsmodellen, stratificeret efter, hvor sygdommen har siddet og tidligere adjuverende behandling ved screeningen.		

Kardiel elektrofysiologi

Lapatinibs virkning på QT-intervallet blev evalueret i et enkeltblindet, placebo-kontrolleret, enkeltsekvens (placebo og aktiv behandling) *crossover*-studie hos patienter med fremskredne, solide tumorer (EGF114271) (n=58). I løbet af den 4-dages behandlingsperiode blev der administreret tre doser af matchende placebo med 12 timers mellemrum; om morgenen og aftenen på dag 1 og om morgenen på dag 2. Dette blev efterfulgt af en tilsvarende administration af tre doser lapatinib på 2000 mg. Der blev foretaget målinger inkl. elektrokardiogrammer (EKG'er) og farmakokinetiske prøver ved *baseline* samt på de samme tidspunkter på dag 2 og dag 4.

I den evaluérbare population (n=37) blev det maksimale gennemsnit $\Delta\Delta\text{QTcF}$ (90 % CI) på 8,75 ms (4,08; 13,42) observeret 10 timer efter indtagelse af den tredje dosis lapatinib på 2000 mg. $\Delta\Delta\text{QTcF}$ oversteg tærsklen på 5 ms og de øvre 90 % CI-grænser oversteg tærsklen på 10 ms på adskillige tidspunkter. Resultaterne for den farmakodynamiske population (n=52) var konsistente med resultaterne fra den evaluérbare population (maksimal $\Delta\Delta\text{QTcF}$ (90 % CI) på 7,91 ms (4,13; 11,68), observeret 10 timer efter indtagelse af den tredje dosis lapatinib på 2000 mg).

Der er en positiv korrelation mellem plasmakoncentrationer af lapatinib og $\Delta\Delta\text{QTcF}$. Lapatinib viste en maksimal middelkoncentration på 3920 (3450-4460) ng/ml (geometrisk middelværdi/95 % CI), der oversteg geometrisk middel- $C_{\text{max,ss}}$ og 95 % CI værdier, som blev observeret efter godkendte doseringer. En yderligere stigning i maksimal eksponering for lapatinib kan forventes, når lapatinib tages gentagne gange sammen med mad (se pkt. 4.2 og 5.2) eller samtidig med stærke inhibitorer af CYP3A4. En modelbaseret prognose viste, at når lapatinib tages i kombination med stærke inhibitorer af CYP3A4, kan QTc-intervallet forventes at blive forlænget med 16,1 ms (12,6-20,3 ms) (se pkt. 4.4).

Effekt af fødeindtag på lapatinibs eksponering

Biotilgængeligheden og derved plasmakoncentrationen af lapatinib øges ved fødeindtagelse, hvad angår indholdet og tidspunktet for måltidet. Ved dosering af lapatinib én time efter et måltid øges den systemiske eksponering ca. 2-3 gange sammenlignet med dosering af lapatinib én time før et måltid (se pkt. 4.5 og 5.2).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Tyverb i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af brystkræft (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Den absolutte biotilgængelighed af lapatinib efter oral administration er ukendt, men den er ufuldstændig og variabel (ca. 70 % variationskoefficient i AUC). Der forekommer serumkoncentrationer efter en median forsinkelse (lag time) på 0,25 timer (interval 0 – 1,5 timer). Maksimal lapatinibkoncentration i plasma (C_{max}) opnås ca. fire timer efter administration. En daglig dosering på 1250 mg medfører geometriske middel-(variationskoefficient) C_{max} -værdier ved steady state på 2,43 (76 %) $\mu\text{g/ml}$ og AUC-værdier på 36,2 (79 %) $\mu\text{g}\cdot\text{time/ml}$.

Systemisk eksponering for lapatinib øges, når lapatinib indtages sammen med føde. AUC-værdierne for lapatinib var ca. 3 og 4 gange højere (C_{max} ca. 2,5 og 3 gange højere), når lapatinib blev administreret sammen med henholdsvis et måltid med lavt fedtindhold (5 % fedt [500 kalorier]) og et måltid med højt fedtindhold (50 % fedt [1000 kalorier]) i forhold til administration i fastende tilstand. Den systemiske eksponering for lapatinib påvirkes også af administrationstidspunktet i forhold til fødeindtagelsen. I forhold til administration 1 time før et morgenmåltid med lavt fedtindhold var de gennemsnitlige AUC-værdier ca. 2 og 3 gange højere, når lapatinib blev administreret 1 time efter henholdsvis et måltid med lavt fedtindhold og et måltid med højt fedtindhold.

Fordeling

Lapatinib er stærkt bundet (mere end 99 %) til albumin og alfa-1-syre-glykoprotein. *In vitro*-studier indikerer, at lapatinib er substrat for transportørerne BCRP (ABCG1) og p-glykoprotein (ABCB1). Lapatinib er også *in vitro* fundet at hæmme disse effluxtransportører samt leveroptagelsestransportøren OATP 1B1 ved klinisk relevante koncentrationer (IC_{50} -værdier svarede til 2,3 $\mu\text{g/ml}$). Den kliniske signifikans ved disse virkninger på farmakokinetikken af andre lægemidler eller den farmakologiske aktivitet ved andre lægemidler mod cancer kendes ikke.

Biotransformation

Lapatinib gennemgår omfattende metabolisering, primært via CYP3A4 og CYP3A5 med mindre bidrag fra CYP2C19 og CYP2C8, til en række oxiderede metabolitter, hvor ingen af metabolitterne udgør mere end 14 % af den dosis, der blev fundet i fæces, eller 10 % af lapatinib-koncentrationen i plasma.

Lapatinib hæmmer CYP3A (K_i 0,6-2,3 $\mu\text{g/ml}$) og CYP2C8 (0,3 $\mu\text{g/ml}$) *in vitro* ved klinisk relevante koncentrationer. Lapatinib hæmmede ikke i signifikant grad følgende enzymer i humane levermikrosomer: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 eller UGT-enzymet (in vitro- IC_{50} -værdierne var højere end eller lig med 6,9 $\mu\text{g/ml}$).

Elimination

Halveringstiden af lapatinib målt efter enkeltdoser forlænges med stigende dosis. Men daglig dosis af lapatinib resulterer i steady state i løbet af 6-7 dage, hvilket indikerer en effektiv halveringstid på 24 timer. Lapatinib udskilles overvejende gennem metabolisering af CYP3A4/5.

Der kan også ske udskillelse med galden. Den primære udskillelsesvej for lapatinib og dets metabolitter er med fæces. Uomdannet lapatinib i fæces udgør i gennemsnit (median) 27 % (interval 3-67 %) af en oral dosis. Mindre end 2 % af den indgivne orale dosis blev udskilt i urinen (som lapatinib og metabolitter).

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetikken for lapatinib er ikke undersøgt specifikt for patienter med nedsat nyrefunktion eller patienter, der får hæmodialyse. Eksisterende data tyder på, at det ikke er nødvendigt med dosisændringer til patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetikken for lapatinib blev undersøgt hos patienter med moderat (n = 8) eller svært (n = 4) nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score på hhv. 7-9 eller højere end 9) og hos 8 raske kontrolpersoner. Systemisk optagelse (AUC) af lapatinib efter en enkelt 100 mg dosis øgedes hhv. ca. 56 % og 85 % hos patienterne med moderat og svært nedsat leverfunktion. Indgift af lapatinib til patienter med nedsat leverfunktion bør ske med forsigtighed (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Lapatinib blev undersøgt hos gravide rotter og kaniner, der fik orale doser på 30, 60 og 120 mg/kg/døgn. Der sås ingen teratogen effekt, dog var der mindre anomalier (venstresidig umbilicus-arterie, cervikalt ribben og tidlig knogledannelse) hos rotter ved ≥ 60 mg/kg/døgn (4 gange den forventede, kliniske optagelse hos mennesker). Hos kaniner er lapatinib blevet forbundet med toksicitet hos moderen ved 60 og 120 mg/kg/døgn (hhv. 8 % og 23 % af den forventede, kliniske optagelse hos mennesker) og aborter ved 120 mg/kg/døgn. Ved ≥ 60 mg/dag sås lavere fostervægt og mindre skeletvariationer. Ved udviklingsstudier med rotter før og efter fødslen sås et fald i overlevelse hos afkommet mellem fødsel og dag 21 efter doser på 60 mg/kg/døgn eller højere (5 gange den forventede, kliniske optagelse hos mennesker). Den højeste dosis uden effekt i dette studie var 20 mg/kg/døgn.

I orale karcinogenicitetsstudier med lapatinib er set alvorlige hudlæsioner ved de højeste afprøvede doser. De resulterede i en påvirkning, som – baseret på AUC – var op til 2 gange større hos mus og hanrotter og op til 15 gange større hos hunrotter sammenlignet med mennesker, som fik 1250 mg lapatinib en gang daglig. Der var ingen evidens for karcinogenicitet hos mus. Hos rotter var forekomsten af benign hæmangioma i mesenteriallymfeknuder højere i nogle grupper end i sideløbende kontrolgrupper. Der er også set en forøgelse af nyreinfarkt og papillær nekrose hos hunrotter ved eksponeringer, der var 7-10 gange større sammenlignet med mennesker, som fik 1250 mg lapatinib en gang daglig. Betydningen af disse observationer for mennesker er usikker.

Der var ingen virkning på gonadefunktion hos han- eller hunrotter, parring eller fertilitet ved doser på op til 120 mg/kg/døgn (hunrotter) og op til 180 mg/kg/døgn (hanrotter) (hhv. 8 og 3 gange den forventede, kliniske optagelse hos mennesker). Virkningen på human fertilitet er ukendt.

Lapatinib var ikke klastogent eller mutagent i en række analyser inkl. kromosomafvigelser hos kinesiske hamstre, Ames' test, kromosomafvigelser i humane lymfocytter og *in vivo*-kromosomafvigelser i knoglemarv hos rotter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon (K30)
Natriumstivelsesglycolat (type A)
Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol (400)
Polysorbat 80
Jernoxid, gul (E172)
Jernoxid, rød (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Blisterpakninger

2 år

Beholdere

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Tyverb fås både i blisterpakninger og i beholdere.

Blisterpakninger

Dosering ved kombination af Tyverb og capecitabin

Hver pakning med Tyverb indeholder 70 filmovertrukne tabletter. Tabletterne er pakket i blisterpakninger (polyamid/aluminium/polyvinylchlorid/aluminium) med 10 stk. Hvert blisterkort er perforeret på midten og kan deles i daglige doser med 5 tabletter.

Multipakninger indeholder 140 (2 pakker af 70 stk.) filmovertrukne tabletter.

Dosering ved kombination af Tyverb og en aromatasehæmmer

Hver pakning med Tyverb indeholder 84 filmovertrukne tabletter. Tabletterne er pakket i blisterpakninger (polyamid/aluminium/polyvinylchlorid/aluminium) med 12 stk. Hvert blisterkort er perforeret på midten og kan deles i daglige doser med 6 tabletter.

Beholdere

Tyverb får også i beholdere fremstillet af højdensitet polyethylen (HDPE). Beholderen har en børnesikret lukke af polypropylen og indeholder enten 70, 84, 105 eller 140 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/440/001-007

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 10. juni 2008

Dato for seneste fornyelse: 19. september 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikovurderingssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON (ENKELT 14-DAGS-PAKNING)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tyverb 250 mg filmovertrukne tabletter
lapatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder lapatinibditosylatmonohydrat svarende til 250 mg lapatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukken tablet

70 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/440/001 70 tabletter
EU/1/07/440/003 84 tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

tyverb 250 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON (28-DAGS-MULTIPAKNING)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tyverb 250 mg filmovertrukne tabletter
lapatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder lapatinibditosylatmonohydrat svarende til 250 mg lapatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukken tablet

140 filmovertrukne tabletter
Multipakning: 140 (2 pakninger af 70) filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/440/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

tyverb 250 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON (14-DAGS-PAKNING, DEL AF 28-DAGS-MULTIPAKNING uden blue box)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tyverb 250 mg filmovertrukne tabletter
lapatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder lapatinibditosylatmonohydrat svarende til 250 mg lapatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukken tablet

70 filmovertrukne tabletter

Del af en multipakning, kan ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/440/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

tyverb 250 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tyverb 250 mg tabletter
lapatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON OG ETIKET PÅ BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tyverb 250 mg filmovertrukne tabletter
lapatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver filmovertrukken tablet indeholder lapatinibditosylatmonohydrat svarende til 250 mg lapatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukken tablet

70 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter
105 filmovertrukne tabletter
140 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-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. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

tyverb 250 mg [kun på ydre karton]

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

[kun på ydre karton]

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

[kun på ydre karton]

PC
SN
NN

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Tyverb 250 mg filmovertrukne tabletter lapatinib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tyverb
3. Sådan skal du tage Tyverb
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Tyverb bruges til at behandle visse former for brystkræft (*brystkræft med HER2-positive kræftceller*), som har spredt sig ud over den oprindelige tumor eller til andre organer (*avanceret eller metastatisk brystkræft*). Tyverb kan stoppe eller nedsætte kræftcellernes vækst, eller det kan slå kræftcellerne ihjel.

Tyverb skal tages i kombination med et andet lægemiddel til behandling af kræft.

Patienter, der tidligere har fået behandling mod avanceret eller metastatisk brystkræft, skal tage Tyverb i **kombination med capecitabin**. Den tidligere behandling mod metastatisk brystkræft skal have inkluderet trastuzumab.

Patienter, der har hormonreceptornegativ brystkræft, og som tidligere har fået behandling mod avanceret eller metastatisk brystkræft, skal tage Tyverb i **kombination med trastuzumab**.

Patienter med hormonfølsom metastatisk brystkræft (brystkræft, der har større tendens til at vokse, når der er hormoner til stede), som det ikke på nuværende tidspunkt er hensigtsmæssigt at behandle med kemoterapi, skal tage Tyverb i **kombination med en aromatasehæmmer**.

Information om de nævnte lægemidler findes i de respektive indlægssedler. **Spørg lægen**, hvis du vil vide mere om disse lægemidler.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tyverb

Tag ikke Tyverb

- hvis du er allergisk over for lapatinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tyverb (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Lægen vil foretage undersøgelser for at tjekke, om dit hjerte fungerer, som det skal før og under din behandling med Tyverb.

Hvis du har problemer med hjertet, skal du fortælle det til lægen, inden du begynder behandling med Tyverb.

Inden du begynder behandling med Tyverb, skal du også fortælle lægen,

- hvis du har en lungesygdom
- hvis du har betændelse/irritation i lungerne
- hvis du har **leverproblemer**
- hvis du har **nyreproblemer**
- hvis du har diarré (se punkt 4).

Før og under behandlingen med Tyverb **vil lægen foretage undersøgelser for at tjekke, om din lever fungerer, som den skal.**

Fortæl det til lægen, hvis noget af dette gælder for dig.

Alvorlige hudlidelser

Alvorlige hudlidelser er set ved brug af Tyverb. Symptomerne kan inkludere hududslæt, blistre og hudafskalning.

Fortæl det til lægen så hurtigt som muligt, hvis du oplever nogle af disse symptomer.

Brug af anden medicin sammen med Tyverb

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Det er særlig vigtigt, at du fortæller lægen, hvis du bruger eller for nylig har brugt noget af den nedenfor listede medicin. Noget medicin kan påvirke virkningen af Tyverb, og Tyverb kan påvirke virkningen af anden medicin. Dette gælder for noget medicin i de følgende grupper:

- perikon – naturmedicin, der bruges til at behandle **depression**
- erythromycin, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, rifabutin, rifampicin, telithromycin – medicin, der bruges til at behandle **infektioner**
- ciclosporin – medicin, der bruges til at **undertrykke immunforsvaret**, f.eks. efter organtransplantationer
- ritonavir, saquinavir – medicin, der bruges til at behandle **hiv**
- phenytoin, carbamazepin – medicin, der bruges til at behandle **krampeanfald**
- cisaprid – medicin, der bruges til at behandle visse **lidelser i fordøjelsessystemet**
- pimozid – medicin, der bruges til at behandle visse **mentale lidelser**
- kinidin, digoxin – medicin, der bruges til at behandle visse **hjerterproblemer**
- repaglinid – medicin, der bruges til at behandle **sukkersyge**
- verapamil – medicin, der bruges til at behandle for **højt blodtryk** eller **hjerterproblemer**
- nefazodon – medicin, der bruges til at behandle **depression**
- topotecan, paclitaxel, irinotecan, docetaxel – medicin, der bruges til at behandle visse former for **kræft**
- rosuvastatin – medicin, der bruges til at behandle et **højt kolesteroltal**
- medicin mod mavesyre – bruges til at **behandle mavesår** eller **fordøjelsesbesvær**.

Fortæl det til lægen, hvis du bruger, eller for nylig har brugt, noget af denne medicin.

Lægen vil gennemgå den medicin, som du tager på nuværende tidspunkt. Dette gøres for at sikre, at du ikke tager noget, som ikke må tages samtidig med Tyverb. Lægen vil informere dig om, hvorvidt et andet alternativ skal bruges.

Brug af Tyverb sammen med mad og drikke

Du må ikke drikke grapejuice, mens du er i behandling med Tyverb. Det kan påvirke den måde, medicinen virker på.

Graviditet og amning

Virningen af Tyverb på graviditet kendes ikke. Du må ikke tage Tyverb, mens du er gravid, medmindre lægen specifikt anbefaler det.

- **Hvis du er gravid** eller planlægger at blive gravid, **skal du fortælle det til lægen.**
- **Brug sikker prævention** for at undgå at blive gravid, mens du er i behandling med Tyverb og i mindst 5 dage efter den sidste dosis.
- **Hvis du bliver gravid**, mens du er i behandling med Tyverb, **skal du fortælle det til lægen.**

Det vides ikke, om Tyverb går over i modermælken. Du må ikke amme, mens du er i behandling med Tyverb og i mindst 5 dage efter den sidste dosis.

- **Hvis du ammer** eller planlægger at amme, **skal du fortælle det til lægen.**

Spørg lægen eller på apoteket, inden du begynder behandling med Tyverb, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er dit ansvar at beslutte, om du er i stand til at køre eller udføre andre opgaver, der kræver øget koncentration. På grund af de mulige bivirkninger ved Tyverb kan din evne til at køre eller bruge maskiner være påvirket. Bivirkningerne er beskrevet i punkt 4.

Tyverb indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Tyverb

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekpersonalet.

Lægen fastlægger doseringen af Tyverb på baggrund af den type brystkræft, der skal behandles.

Hvis du får Tyverb i **kombination med capecitabin**, er den sædvanlige dosis **5 Tyverb-tabletter om dagen**. Tyverb-tabletterne skal tages på én gang.

Hvis du får Tyverb i **kombination med trastuzumab**, er den sædvanlige dosis **4 Tyverb-tabletter om dagen**. Tyverb-tabletterne skal tages på én gang.

Hvis du får Tyverb i **kombination med en aromatasehæmmer**, er den sædvanlige dosis **6 Tyverb-tabletter om dagen**. Tyverb-tabletterne skal tages på én gang.

Tag den ordinerede dosis hver dag og lige så længe, som lægen siger.

Lægen vil fortælle dig, hvor meget du skal tage af din anden kræftmedicin, og hvordan du skal tage den.

Sådan skal du tage dine tabletter

- **Synk tabletterne hele, én efter én, sammen med vand** på samme tidspunkt hver dag.
- **Tag Tyverb mindst én time før eller mindst én time efter et måltid.** Tag Tyverb på samme tid hver dag i forhold til måltiderne – du kunne for eksempel altid tage din tablet én time inden morgenmaden.

Mens du tager Tyverb

- Afhængigt af de bivirkninger, du får, vil lægen måske nedsætte din dosis eller midlertidigt stoppe behandlingen.
- Før og under behandlingen med Tyverb vil lægen tage prøver for at tjekke din hjerte- og leverfunktion.

Hvis du har taget for meget Tyverb

Kontakt lægen eller apoteket med det samme. Vis pakningen, hvis det er muligt.

Hvis du har glemt at tage Tyverb

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag næste dosis som planlagt.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

En alvorlig overfølsomhedsreaktion er en sjælden bivirkning (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer) og kan opstå hurtigt.

Symptomerne kan inkludere:

- udslæt (herunder kløende, ujævnt udslæt)
- usædvanlig hvæsen eller besvær med at trække vejret
- hævede øjenlåg, læber eller tunge
- smerter i muskler eller led
- kollaps (besvimelse) eller blackout.

Fortæl det straks til lægen, hvis du får et eller flere af disse symptomer. Tag ikke flere tabletter.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- diarré (som kan dehydrere dig og medføre mere alvorlige komplikationer). **Tal straks med lægen ved de første tegn på diarré (tynd mave), da det er vigtigt, at dette bliver behandlet rigtigt. Fortæl også straks lægen, hvis din diarré bliver værre. Du kan finde råd om, hvordan du nedsætter risikoen for diarré i slutningen af punkt 4.**
- udslæt, tør hud, kløe. **Tal med lægen, hvis du får udslæt. Du kan finde råd om, hvordan du nedsætter risikoen for udslæt i slutningen af punkt 4.**

Andre meget almindelige bivirkninger

- appetitløshed
- kvalme
- opkastning
- træthed, svaghed
- fordøjelsesbesvær
- forstoppelse
- mundsmerter/mundsår
- mavesmerter
- søvnbesvær
- rygsmerter
- smerter i hænder og fødder
- led- eller rygsmerter
- en hudreaktion på håndfladerne eller fodsålerne (herunder prikken, følelseløshed, smerter, hævelse eller rødme)
- hoste, åndenød
- hovedpine
- næseblod
- hedeture
- usædvanligt hårtab eller tyndere hår.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver alvorlig eller generende.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- påvirkning af hjertefunktionen.

I de fleste tilfælde vil denne påvirkning af hjertefunktionen ikke medføre symptomer. Hvis du oplever symptomer, der er relateret til denne bivirkning, vil det sandsynligvis være uregelmæssig hjerterytme eller åndenød.

- leverproblemer, som kan medføre kløe, at dine øjne og din hud bliver gul (*gulsot*), mørkfarvning af urinen, smerter eller ubehag i den højre side af den øverste maveregion
- neglelidelser – såsom ømhed på grund af infektion og hævede neglebånd
- hudfissurer (dybe revner i huden eller sprukken hud)

Fortæl det til lægen, hvis du får nogen af disse symptomer.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- lungebetændelse, som er forårsaget af behandlingen, og som kan medføre åndenød og hoste.
Fortæl det til lægen med det samme, hvis du får nogen af disse symptomer.

Andre ikke almindelige bivirkninger:

- blodprøveresultater, som viser ændringer i leverfunktionen (oftest milde og forbigående).

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- alvorlige overfølsomhedsreaktioner (*se begyndelsen af punkt 4*).

Hyppigheden af nogle bivirkninger kendes ikke (kan ikke fastsættes ud fra tilgængelige data):

- uregelmæssige hjerteslag (ændring i den elektriske aktivitet af hjertet)
- alvorlig hudreaktion som kan inkludere: udslæt, rød hud, blærer på læberne, øjnene eller munden, hudafskalning, feber eller en kombination af nogen af disse
- pulmonal arteriel hypertension (øget blodtryk i arterierne (blodårerne) i lungerne)

Hvis du får andre bivirkninger

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

Nedsættelse af risikoen for diarré og udslæt**Tyverb kan forårsage alvorlig diarré**

Hvis du får diarré, mens du er i behandling med Tyverb, kan du gøre følgende:

- drik rigelig væske (8-10 glas om dagen), f.eks. vand, sportsdrik eller andre klare væsker
- spis fedtfattig mad med et højt proteinindhold frem for fedtholdig eller krydret mad
- spis tilberedte grøntsager frem for rå og skræl frugt, før du spiser den
- undgå mælk og mælkeprodukter (herunder is)
- undgå naturlægemidler (nogle typer kan give diarré).

Fortæl det til lægen, hvis diarréen fortsætter.

Tyverb kan forårsage udslæt

Lægen vil undersøge din hud før og under behandlingen.

Du kan pleje følsom hud på følgende måde:

- vask huden med et rensprodukt uden sæbe
- brug plejeprodukter uden parfume og allergifremkaldende stoffer
- brug solcreme (beskyttelsesfaktor [SPF] 30 eller højere).

Fortæl det til lægen, hvis du får udslæt.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterpakningen eller beholderen og på kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tyverb indeholder:

- Aktivt stof: Lapatinib. Hver filmovertrukken tablet indeholder lapatinibditosylatmonohydrat svarende til 250 mg lapatinib.
- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrystallinsk cellulose, povidon (K30), natriumstivelsesglycolat (Type A), magnesiumstearat, hypromellose, titandioxid (E171), macrogol (400), polysorbat 80, jernoxid gul (E172) og jernoxid rød (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Tyverb er ovale, bikonvekse, gule, filmovertrukne tabletter, der er præget "GS XJG" på den ene side.

Tyverb fås enten i blisterpakninger eller i beholdere:

Blisterpakninger

Hver pakning med Tyverb indeholder 70 eller 84 tabletter. Tabletterne er pakket i blisterpakninger med aluminiumsfolie med 10 eller 12 tabletter. Hver blisterpakning er perforeret på midten og kan opdeles i to dele med 5 eller 6 tabletter i hver, afhængigt af pakningsstørrelsen.

Tyverb fås også i en multipakning med 140 tabletter. Multipakningen består af 2 pakninger, der hver indeholder 70 tabletter.

Beholdere

Tyverb fås også i plastikbeholdere med 70, 84, 105 eller 140 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.