

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tyverb 250 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Lapatinibditosilat 1 H₂O, entsprechend 250 mg Lapatinib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Ovale bikonvexe gelbe Filmtabletten, die auf einer Seite mit der Prägung „GS XJG“ versehen sind.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tyverb ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Brustkrebs, deren Tumore HER2 (ErbB2) überexprimieren;

- In Kombination mit Capecitabin bei Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft (siehe Abschnitt 5.1).
- In Kombination mit Trastuzumab bei Patienten mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft (siehe Abschnitt 5.1).
- In Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positiver metastasierter Erkrankung, die derzeit nicht für eine Chemotherapie vorgesehen sind. Die Patientinnen in der Zulassungsstudie waren nicht mit Trastuzumab oder einem Aromatase-Inhibitor vorbehandelt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit dieser Kombination im Vergleich zu Trastuzumab in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor in dieser Patientenpopulation vor.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Behandlung mit Tyverb sollte nur durch einen in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

HER2 (ErbB2)-überexprimierende Tumore sind definiert durch IHC3+, oder IHC2+ mit Genamplifikation oder Genamplifikation allein. Die Bestimmung des HER2-Status sollte mittels präziser und validierter Testmethoden durchgeführt werden.

Dosierung

Dosierungsanleitung für die Kombination Tyverb / Capecitabin

Die empfohlene Dosis für Tyverb beträgt 1250 mg (d. h. fünf Tabletten) einmal täglich, fortlaufend eingenommen.

Die empfohlene Dosis für Capecitabin beträgt 2000 mg/m²/Tag, aufgeteilt in 2 Einzelgaben im Abstand von 12 Stunden an den Tagen 1-14 eines 21-tägigen Behandlungszyklus (siehe Abschnitt 5.1). Capecitabin sollte zu den Mahlzeiten oder innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Es wird auf die Fachinformation von Capecitabin verwiesen.

Dosierungsanleitung für die Kombination Tyverb / Trastuzumab

Die empfohlene Dosis für Tyverb beträgt 1000 mg (d. h. vier Tabletten) einmal täglich, fortlaufend eingenommen.

Die empfohlene Dosis für Trastuzumab beträgt 4 mg/kg als intravenöse Initialdosis, gefolgt von 2 mg/kg intravenös in wöchentlichen Abständen (siehe Abschnitt 5.1). Es wird auf die Fachinformation von Trastuzumab verwiesen.

Dosierungsanleitung für die Kombination Tyverb / Aromatase-Inhibitor

Die empfohlene Dosis für Tyverb beträgt 1500 mg (d. h. sechs Tabletten) einmal täglich, fortlaufend eingenommen.

Lesen Sie bitte die Angaben zur Dosierung in der Fachinformation des gleichzeitig gegebenen Aromatase-Inhibitors.

Dosisintervallverlängerung und Dosisreduktion

Kardiale Ereignisse

Tyverb sollte abgesetzt werden bei Patienten mit Symptomen, die mit einer verringerten linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) vom Grad 3 oder höher nach den Toxizitätskriterien des nationalen Krebsinstituts der USA (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) verbunden sind oder deren LVEF unterhalb des unteren Grenzwerts für den Normbereich der jeweiligen Einrichtung abfällt (siehe Abschnitt 4.4). Nach einer Mindestzeit von 2 Wochen kann die Behandlung mit Tyverb mit einer reduzierten Dosis (750 mg/Tag bei gleichzeitiger Gabe mit Trastuzumab, 1000 mg/Tag bei gleichzeitiger Gabe mit Capecitabin oder 1250 mg/Tag bei gleichzeitiger Gabe mit einem Aromatase-Inhibitor) wieder aufgenommen werden, wenn die LVEF wieder im Normalbereich liegt und der Patient asymptomatisch ist.

Interstitielle Lungenerkrankung / Pneumonitis

Tyverb sollte bei Patienten mit pulmonalen Symptomen vom Grad 3 und höher nach NCI CTCAE abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Diarrhö

Die Behandlung mit Tyverb sollte bei Patienten mit Durchfällen vom Grad 3 nach NCI CTCAE bzw. vom Grad 1 oder 2 mit verkomplizierenden Merkmalen (mäßige bis schwere Bauchkrämpfe, Übelkeit oder Erbrechen vom Grad 2 oder höher nach NCI CTCAE, sich verschlechterndem Allgemeinzustand, Fieber, Sepsis, Neutropenie, offene Blutungen oder Dehydration) unterbrochen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Die Behandlung kann mit einer niedrigeren Tyverb-Dosis (von 1000 mg/Tag auf 750 mg/Tag, von 1250 mg/Tag auf 1000 mg/Tag oder von 1500 mg/Tag auf 1250 mg/Tag reduziert) wiederaufgenommen werden, wenn die Diarrhö sich auf Grad 1 und niedriger verbessert. Tyverb sollte bei Patienten mit Durchfällen vom Grad 4 nach NCI CTCAE dauerhaft abgesetzt werden.

Andere Toxizitäten

Ein Absetzen oder eine Unterbrechung der Behandlung mit Tyverb sollte in Betracht gezogen werden, wenn ein Patient eine Toxizität vom Grad 2 oder höher nach NCI CTCAE entwickelt. Wenn sich die Toxizität auf Grad 1 oder niedriger verbessert, kann die Behandlung in einer Dosierung von 1000 mg/Tag bei gleichzeitiger Gabe mit Trastuzumab, 1250 mg/Tag bei gleichzeitiger Gabe mit Capecitabin oder 1500 mg/Tag bei gleichzeitiger Gabe mit einem Aromatase-Inhibitor wieder aufgenommen werden. Wenn die Toxizität wieder auftritt, sollte die Behandlung mit Tyverb mit einer verringerten Dosis (750 mg/Tag bei Gabe mit Trastuzumab, 1000 mg/Tag bei Gabe mit Capecitabin oder 1250 mg/Tag bei Gabe mit einem Aromatase-Inhibitor) wieder aufgenommen werden.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung notwendig. Vorsicht wird empfohlen bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen, da keine Erfahrungen mit Tyverb bei dieser Patientengruppe vorliegen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Tyverb sollte bei schweren Leberfunktionsstörungen abgesetzt und die Patienten sollten nicht erneut behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Gabe von Tyverb bei Patienten mit mittleren bis schweren Leberfunktionsstörungen sollte wegen der erhöhten Arzneimittel-Exposition mit Vorsicht erfolgen. Es liegen keine ausreichenden Daten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor, um eine Empfehlung zur Dosisanpassung geben zu können (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Tyverb / Capecitabin und Tyverb / Trastuzumab bei Patienten ab 65 Jahren vor.

In der klinischen Studie der Phase III mit Tyverb in Kombination mit Letrozol waren 44% der Gesamtzahl der Patienten mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs (Intent-to-Treat-Population N=462) ≥ 65 Jahre. Insgesamt wurden keine Unterschiede in der Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Tyverb und Letrozol bei diesen Patienten und Patienten mit einem Alter von weniger als 65 Jahren gefunden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tyverb bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Tyverb ist zum Einnehmen.

Die Tagesdosis von Tyverb sollte nicht aufgeteilt werden. Tyverb sollte entweder mindestens eine Stunde vor oder mindestens eine Stunde nach dem Essen eingenommen werden. Um die Variabilität beim einzelnen Patienten zu minimieren, sollte die Gabe von Tyverb in Bezug auf die Nahrungsaufnahme standardisiert werden, zum Beispiel durch Einnahme immer eine Stunde vor einer Mahlzeit (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2 zu Informationen zur Resorption).

Vergessene Dosen sollten nicht ersetzt, sondern die Einnahme mit der nächsten anstehenden Tagesdosis fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.9).

Die Fachinformation des gleichzeitig gegebenen Arzneimittels muss für relevante Informationen zur Dosierung einschließlich Dosisreduktionen, Gegenanzeigen und Sicherheitsinformationen zu Rate gezogen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Daten haben gezeigt, dass Tyverb in Kombination mit Chemotherapie weniger wirksam ist als Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie.

Kardiotoxizität

Lapatinib wurde mit Berichten über eine verringerte LVEF in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Lapatinib wurde bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz nicht untersucht. Vorsicht ist geboten, wenn Tyverb Patienten mit Zuständen, die die Funktion des linken Ventrikels beeinträchtigen könnten (einschließlich einer gemeinsamen Gabe mit potenziell kardiotoxischen Arzneimitteln), gegeben wird. Vor Beginn der Behandlung mit Tyverb sollte eine Überprüfung der Herzfunktion einschließlich LVEF-Bestimmung bei allen Patienten durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass der Ausgangswert der LVEF bei dem jeweiligen Patienten innerhalb des Normbereichs der jeweiligen Einrichtung liegt. Die Beurteilung der LVEF sollte während der Behandlung mit Tyverb fortgesetzt werden, um sicherzustellen, dass die LVEF nicht auf einen inakzeptablen Wert abfällt (siehe Abschnitt 4.2). In einigen Fällen kann die Verringerung der LVEF schwerwiegend sein und zu Herzversagen führen. Es wurde über Fälle mit tödlichem Ausgang berichtet, wobei die Todesursache unbestimmt war. Aus Studien über das gesamte klinische Entwicklungsprogramm für Lapatinib hinweg wurde bei ungefähr 1% der Patienten über kardiale Ereignisse einschließlich Verringerung der LVEF berichtet. Eine symptomatische Verringerung der LVEF wurde bei ungefähr 0,3% der Patienten, die Lapatinib erhalten hatten, beobachtet. Wenn Lapatinib jedoch in Kombination mit Trastuzumab in der metastasierten Situation gegeben wurde, war die Häufigkeit kardialer Ereignisse einschließlich Verringerung der LVEF höher (7%) als in einer Zulassungsstudie im Arm mit Lapatinib allein (2%). Die beobachteten kardialen Ereignisse in dieser Studie waren der Art und Schwere nach vergleichbar zu den bislang unter Lapatinib beobachteten.

In einer spezifischen plazebokontrollierten Cross-Over-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren wurde eine konzentrationsabhängige Zunahme des QTc-Intervalls nachgewiesen.

Vorsicht ist geboten, wenn Tyverb Patienten gegeben wird, deren Begleitumstände zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls führen können (einschließlich Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und kongenitales Long-QT-Syndrom), bei gleichzeitiger Gabe von anderen Arzneimitteln, die für eine QT-Verlängerung bekannt sind, oder Begleitumständen, die die Exposition von Lapatinib erhöhen, wie die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4-Inhibitoren. Eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie sollte vor Beginn der Behandlung korrigiert werden. Elektrokardiogramme mit Messung des QT-Intervalls sollten vor und eine oder zwei Wochen nach Beginn der Behandlung mit Tyverb durchgeführt werden. Wenn klinisch indiziert, z. B. nach Einleitung einer Begleittherapie, die das QT-Intervall beeinflussen könnte oder die Wechselwirkungen mit Lapatinib eingeht, sollten ebenfalls EKG-Messungen in Betracht gezogen werden.

Interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis

Lapatinib wurde mit Berichten über eine pulmonale Toxizität einschließlich einer interstitiellen Lungenerkrankung und Pneumonitis in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Symptome einer pulmonalen Toxizität (Dyspnoe, Husten, Fieber) hin überwacht sowie die Behandlung bei Patienten, bei denen Symptome vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder höher auftreten, abgebrochen werden. Eine pulmonale Toxizität kann schwerwiegend sein und zu Atemstillstand führen. Über Fälle mit tödlichem Ausgang wurde berichtet, wobei die Todesursache unbestimmt ist.

Hepatotoxizität

Unter der Anwendung von Tyverb trat Hepatotoxizität auf, die in seltenen Fällen tödlich verlaufen kann. Die Hepatotoxizität kann Tage bis mehrere Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Vor Beginn der Behandlung sollten die Patienten über das hepatotoxische Potential aufgeklärt werden. Die Leberfunktion (Transaminasen, Bilirubin und alkalische Phosphatase) sollte vor Beginn der Behandlung und danach monatlich oder wie klinisch indiziert kontrolliert werden. Tyverb sollte bei schweren Leberfunktionsstörungen abgesetzt und die Patienten sollten nicht erneut behandelt werden. Patienten, die Träger der HLA-Allele DQA1*02:01 und DRB1*07:01 sind, haben ein erhöhtes Risiko einer Tyverb-assoziierten Hepatotoxizität. In einer großangelegten randomisierten klinischen Studie mit Tyverb als Monotherapie (n = 1.194) betrug die kumulative Häufigkeit schwerer Leberschäden (ALT >5-Fache der Obergrenze des Normalbereichs, NCI-CTCAE-Grad 3) insgesamt 2,8% nach 1-jähriger Behandlung. Bei Trägern der HLA-Allele DQA1*02:01 und DRB1*07:01 betrug die kumulative Häufigkeit 10,3% und bei Nicht-Trägern 0,5%. Träger dieser HLA-Risiko-Allele sind in der weißen, asiatischen, afrikanischen und lateinamerikanischen Bevölkerung häufig (15 bis 25%), jedoch seltener in der japanischen Bevölkerung (1%).

Vorsicht ist geboten, wenn Tyverb Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung und Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung verschrieben wird (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Diarrhö

Über Durchfälle einschließlich schwerer Diarrhö wurde unter der Behandlung mit Tyverb berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine Diarrhö kann potenziell lebensbedrohlich sein, wenn sie von Dehydration, Niereninsuffizienz, Neutropenie und/oder Elektrolytstörungen begleitet wird, auch sind Todesfälle berichtet worden. Im Allgemeinen tritt eine Diarrhö frühzeitig unter einer Behandlung mit Tyverb auf, wobei bei fast der Hälfte dieser Patienten die Durchfälle innerhalb von 6 Tagen auftreten. Die Durchfälle dauern üblicherweise 4 bis 5 Tage an. Eine Tyverb-induzierte Diarrhö ist üblicherweise geringgradig, wobei schwere Durchfälle vom Grad 3 bzw. 4 nach NCI CTAE bei 10% bzw. <1% der Patienten auftreten. Zu Beginn der Therapie sollten bei den Patienten das Darmverhalten und andere Symptome (z. B. Fieber, krampfartige Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und Durst) bestimmt werden, um Veränderungen während der Behandlung und Patienten mit erhöhtem Risiko erkennen zu können. Die Patienten sollten angehalten werden, unverzüglich jede Änderung im Stuhlverhalten zu melden. In potenziell schweren Diarrhö-Fällen sollte die Messung der Neutrophilenzahl und der Körpertemperatur in Betracht gezogen werden. Ein proaktives Management bei Diarrhö mit Antidiarrhoika ist von großer Bedeutung. Schwere Fälle von Diarrhö können die orale oder intravenöse Gabe von Elektrolyten und Flüssigkeitszufuhr, die Gabe von Antibiotika wie Fluoroquinolonen (insbesondere wenn die Diarrhö mehr als 24 Stunden anhält, Fieber oder Neutropenie vom Grad 3 oder 4 auftreten) sowie eine Unterbrechung oder das Absetzen der Behandlung mit Tyverb erfordern (siehe Abschnitt 4.2 - Dosisintervallverlängerung und Dosisreduktion – Diarrhö).

Schwerwiegende Hautreaktionen

Über schwerwiegende Hautreaktionen wurde unter Tyverb berichtet. Bei Verdacht auf ein Erythema multiforme oder auf lebensbedrohliche Reaktionen, wie ein Stevens-Johnson-Syndrom oder eine toxische epidermale Nekrolyse (z. B. fortschreitender Hautausschlag, häufig mit Blasen oder Schleimhautläsionen), muss Tyverb abgesetzt werden.

Gleichzeitige Behandlung mit CYP3A4-Induktoren oder Inhibitoren

Eine gleichzeitige Behandlung mit CYP3A4-Induktoren sollte wegen des Risikos einer verringerten Lapatinib-Exposition vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Eine gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4-Hemmstoffen sollte wegen des Risikos einer erhöhten Lapatinib-Exposition vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Während der Behandlung mit Tyverb sollte Grapefruit-Saft vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gemeinsame Gabe von Tyverb mit oral einzunehmenden Arzneimitteln, die eine geringe therapeutische Breite aufweisen und Substrate für CYP3A4 und/oder CYP2C8 darstellen, sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Eine gleichzeitige Behandlung mit Stoffen, die den pH-Wert des Magens erhöhen, sollte vermieden werden, da die Löslichkeit von Lapatinib und damit die Resorption verringert sein kann (siehe Abschnitt 4.5).

Tyverb enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Lapatinib

Lapatinib wird vorwiegend durch CYP3A verstoffwechselt (siehe Abschnitt 5.2).

Bei gesunden Freiwilligen, die 200 mg Ketoconazol, einen starken CYP3A4-Hemmstoff, zweimal täglich über 7 Tage erhielten, war die systemische Lapatinib-Exposition (100 mg täglich) um ungefähr das 3,6-Fache und die Halbwertszeit um das 1,7-Fache erhöht. Die gemeinsame Gabe von Tyverb mit starken CYP3A4-Hemmstoffen (z. B. Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Nefazodon) sollte vermieden werden. Die gemeinsame Gabe von Tyverb mit mittelstarken CYP3A4-Hemmstoffen sollte mit Vorsicht fortgeführt und sorgfältig auf klinische Nebenwirkungen geachtet werden.

Bei gesunden Freiwilligen, die 100 mg Carbamazepin, einen CYP3A4-Induktor, zweimal täglich über 3 Tage und 200 mg zweimal täglich über 17 Tage erhielten, war die systemische Lapatinib-Exposition um etwa 72% erniedrigt. Die gemeinsame Gabe von Tyverb mit bekannten CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin oder Hypericum perforatum [Johanniskraut]) sollte vermieden werden.

Lapatinib ist ein Substrat der Transportproteine Pgp und BCRP. Hemmstoffe (Ketoconazol, Itraconazol, Chinidin, Verapamil, Cyclosporin und Erythromycin) und Induktoren (Rifampicin und Johanniskraut) dieser Proteine können die Exposition und/oder Verteilung von Lapatinib verändern (siehe Abschnitt 5.2).

Die Löslichkeit von Lapatinib ist pH-abhängig. Eine gleichzeitige Behandlung mit Substanzen, die den pH-Wert des Magens erhöhen, sollte vermieden werden, da die Löslichkeit von Lapatinib und damit die Resorption verringert sein kann. Eine vorausgehende Behandlung mit einem Protonenpumpeninhibitor (Esomeprazol) verringerte die Lapatinib-Exposition im Schnitt um 27% (Streubreite: 6% bis 49%). Dieser Effekt nimmt zwischen dem ca. 40. bis 60. Lebensjahr mit steigendem Alter ab.

Wirkung von Lapatinib auf andere Arzneimittel

Lapatinib hemmt CYP3A4 *in vitro* in klinisch relevanten Konzentrationen. Die gemeinsame Gabe von Tyverb mit oral eingenommenem Midazolam führte zu einer Erhöhung der AUC von Midazolam um ungefähr 45%. Bei intravenöser Gabe von Midazolam war keine klinisch bedeutsame Erhöhung der AUC von Midazolam zu beobachten. Die gemeinsame Gabe von Tyverb mit oral einzunehmenden Arzneimitteln, die eine geringe therapeutische Breite aufweisen und Substrate für CYP3A4 (z. B. Cisaprid, Pimozid und Chinidin) darstellen, sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Lapatinib hemmt CYP2C8 *in vitro* in klinisch relevanten Konzentrationen. Die gemeinsame Gabe von Tyverb mit Arzneimitteln, die eine geringe therapeutische Breite aufweisen und Substrate für CYP2C8 (z. B. Repaglinid) darstellen, sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Die gemeinsame Gabe von Lapatinib mit intravenös gegebenem Paclitaxel führte zu einer Erhöhung der Paclitaxel-Exposition um 23% infolge einer Hemmung von CYP2C8 und/oder Pgp durch Lapatinib. In klinischen Studien wurde eine Erhöhung der Inzidenz und Schwere von Diarrhöen und Neutropenien unter dieser Kombination beobachtet. Vorsicht ist geboten, wenn Lapatinib gemeinsam mit Paclitaxel gegeben wird.

Die gemeinsame Gabe von Lapatinib mit intravenös gegebenem Docetaxel hatte keinen signifikanten Einfluss auf die AUC oder C_{\max} beider Wirkstoffe. Es traten jedoch vermehrt Docetaxel-induzierte Neutropenien auf.

Die gemeinsame Gabe von Tyverb mit Irinotecan (bei Gabe als Teil des FOLFIRI-Schemas) führte zu einer Erhöhung der AUC von SN-38, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan, um ungefähr 40%. Der genaue Mechanismus dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt, als Ursache wird jedoch eine Hemmung einer oder mehrerer Transportproteine durch Lapatinib vermutet. Es sollte eine engmaschige Überwachung auf Nebenwirkungen erfolgen und eine Reduktion der Irinotecan-Dosis in Betracht gezogen werden, wenn Tyverb zusammen mit Irinotecan gegeben wird.

Lapatinib hemmt das Transportprotein Pgp *in vitro* in klinisch relevanten Konzentrationen. Die gemeinsame Gabe von Lapatinib mit oral gegebenem Digoxin führte zu einer Erhöhung der AUC von Digoxin um ungefähr 80%. Vorsicht ist geboten, wenn Lapatinib gemeinsam mit Arzneimitteln, die eine geringe therapeutische Breite aufweisen und Substrate für Pgp darstellen, gegeben wird; eine Dosisreduktion des Pgp-Substrats sollte in Erwägung gezogen werden.

Lapatinib hemmt die Transportproteine BCRP und OATP1B1 *in vitro*. Die klinische Relevanz dieses Effektes ist nicht untersucht worden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Lapatinib die Pharmakokinetik von Substraten von BCRP (z. B. Topotecan) und OATP1B1 (z. B. Rosuvastatin) beeinflussen kann (siehe Abschnitt 5.2).

Die gleichzeitige Gabe von Tyverb mit Capecitabin, Letrozol oder Trastuzumab führte nicht zu einer bedeutsamen Änderung der Pharmakokinetik dieser Arzneimittel (oder der Metaboliten von Capecitabin) oder von Lapatinib.

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln und Getränken

In Abhängigkeit z. B. vom Fettgehalt in der Mahlzeit wird die Bioverfügbarkeit von Lapatinib durch Nahrung bis um das 4-Fache erhöht. Zudem ist die Bioverfügbarkeit in Abhängigkeit von der Art der Nahrung um etwa das 2- bis 3-Fache höher, wenn Lapatinib 1 Stunde nach einer Mahlzeit im Vergleich zu 1 Stunde vor der ersten Tagesmahlzeit eingenommen wird (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Grapefruitsaft kann CYP3A4 in der Darmwand hemmen und damit die Bioverfügbarkeit von Lapatinib erhöhen; Grapefruitsaft sollte daher während der Behandlung mit Tyverb gemieden werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, eine zuverlässige Verhütungsmethode zu verwenden und während der Behandlung mit Tyverb und für mindestens 5 Tage nach Einnahme der letzten Dosis eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Tyverb bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Tyverb darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Die sichere Anwendung von Tyverb während der Stillzeit ist nicht belegt. Es ist nicht bekannt, ob Lapatinib in die Muttermilch übergeht. Bei Ratten wurde eine Verzögerung des Wachstums von Jungtieren, die Lapatinib über die Muttermilch ausgesetzt waren, beobachtet. Daher dürfen Frauen, die eine Therapie mit Tyverb erhalten, bis mindestens 5 Tage nach Einnahme der letzten Dosis nicht stillen.

Fertilität

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Verwendung von Tyverb bei Frauen im gebärfähigen Alter vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tyverb hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Auf Basis der Pharmakologie von Lapatinib ist ein nachteiliger Effekt auf solche Aktivitäten nicht zu erwarten. Der klinische Zustand des Patienten und das Sicherheitsprofil von Lapatinib sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, Tätigkeiten zu verrichten, die Urteilsvermögen, motorische oder kognitive Fertigkeiten erfordern, in Betracht gezogen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Lapatinib wurde als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Chemotherapien für verschiedene Krebsarten an mehr als 20.000 Patienten, einschließlich 198 Patienten, die Lapatinib in Kombination mit Capecitabin erhalten hatten, 149 Patienten, die Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab erhalten hatten, und 654 Patienten, die Lapatinib in Kombination mit Letrozol erhalten hatten, geprüft (siehe Abschnitt 5.1).

Die häufigsten Nebenwirkungen (> 25%) unter der Therapie mit Lapatinib waren gastrointestinale Ereignisse (wie Durchfall, Übelkeit und Erbrechen) und Hautausschlag. Palmar-plantare Erythrodyssäthese (PPE) trat ebenso häufig (> 25%) auf, wenn Lapatinib in Kombination mit Capecitabin gegeben wurde. Die Inzidenz von PPE war im Behandlungsarm mit Lapatinib plus Capecitabin der im Behandlungsarm mit Capecitabin allein vergleichbar. Durchfall war die häufigste Nebenwirkung, die zur Unterbrechung der Behandlung führte, wenn Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder mit Letrozol gegeben wurde.

Es wurde über keine zusätzlichen Nebenwirkungen berichtet, die in Verbindung mit Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab stehen. Die Häufigkeit von Kardiotoxizitäten war erhöht, diese Ereignisse waren aber in Art und Schwere vergleichbar mit denjenigen, die im klinischen Programm für Lapatinib berichtet wurden (siehe Abschnitt 4.4 - Kardiotoxizität). Diese Daten basieren auf der Exposition dieser Kombination bei 149 Patienten in der Zulassungsstudie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden als im ursächlichen Zusammenhang mit Lapatinib allein oder Lapatinib in Kombination mit Capecitabin, Trastuzumab oder Letrozol stehend berichtet.

Zur Einteilung der Nebenwirkungen wurde folgende Konvention zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig	Schlaflosigkeit*
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen [†]
Häufig	Kopfschmerzen*
Herzerkrankungen	
Häufig	Verringerte linksventrikuläre Auswurfraction (siehe Abschnitt 4.2 – Dosisreduktion - kardiale Ereignisse und Abschnitt 4.4)
Nicht bekannt	Ventrikuläre Arrhythmien/Torsades de Pointes, QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm**
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hitzewallungen [†]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Epistaxis [†] , Husten [†] , Dyspnoe [†]
Gelegentlich	Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis
Nicht bekannt	Pulmonale arterielle Hypertonie**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Durchfall, der zu Dehydratation führen kann (siehe Abschnitt 4.2 - Dosisintervallverlängerung und Dosisreduktion - Andere Toxizitäten und Abschnitt 4.4), Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie*, Mundschleimhautentzündung*, Verstopfung*, Bauchschmerzen*
Häufig	Verstopfung [†]
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Hyperbilirubinämie, Hepatotoxizität (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Hautausschlag (einschließlich akneformer Dermatitis) (siehe Abschnitt 4.2 - Dosisintervallverlängerung und Dosisreduktion - Andere Toxizitäten), trockene Haut* [†] , palmar-plantare Erythrodyasäthese*, Alopezie [†] , Pruritus [†]
Häufig	Nagelveränderungen einschließlich Paronychie, Hautfissuren
Nicht bekannt	Schwere Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermale Nekrolyse (TEM)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig	Schmerzen in den Extremitäten* [†] , Rückenschmerzen* [†] , Arthralgie [†]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fatigue, Schleimhautentzündung*, Asthenie [†]

* Diese Nebenwirkungen wurden bei Gabe von Lapatinib in Kombination mit Capecitabin beobachtet.

† Diese Nebenwirkungen wurden bei Gabe von Lapatinib in Kombination mit Letrozol beobachtet.

** Nebenwirkungen aus Spontanberichten und der Literatur.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Verringerte linksventrikuläre Auswurfraction und QT-Intervallverlängerung

Eine Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) wurde bei ungefähr 1% der Patienten unter Lapatinib beobachtet und war in mehr als 70% der Fälle asymptomatisch. Die Verminderung der LVEF klang wieder ab oder besserte sich in mehr als 70% der Fälle, davon in ungefähr 60% nach Unterbrechung der Behandlung mit Lapatinib und in ungefähr 40% unter der weiteren Behandlung mit Lapatinib. Eine symptomatische Verminderung der LVEF wurde bei ungefähr 0,3% der Patienten, die Lapatinib als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Krebs erhalten hatten, beobachtet. Die beobachteten Nebenwirkungen beinhalteten Dyspnoe, Herzinsuffizienz und Palpitationen. Insgesamt erholten sich 58% dieser symptomatischen Patienten wieder. Eine Verminderung der LVEF wurde bei 2,5% der Patienten, die Lapatinib in Kombination mit Capecitabin erhalten hatten, im Vergleich zu 1,0% bei Capecitabin allein beobachtet. Über eine Verminderung der LVEF wurde bei 3,1% der Patienten, die Lapatinib in Kombination mit Letrozol erhalten hatten, im Vergleich zu 1,3% der Patienten, die Letrozol plus Placebo erhalten hatten, berichtet. Über LVEF-Verringerungen wurde bei 6,7% der Patienten, die Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab erhalten hatten, im Vergleich zu 2,1% der Patienten, die Lapatinib allein erhalten hatten, berichtet.

Ein konzentrationsabhängiger Anstieg von QTcF (maximale mittlere $\Delta\Delta\text{QTcF} = 8,75 \text{ ms}$; 90%-KI 4,08; 13,42) wurde in einer spezifischen QT-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Durchfall

Durchfall trat bei ungefähr 65% der Patienten auf, die Lapatinib in Kombination mit Capecitabin erhalten hatten, bei 64% der Patienten, die Lapatinib in Kombination mit Letrozol erhalten hatten, und bei 62% der Patienten, die Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab erhalten hatten. In den meisten Fällen waren die Durchfälle vom Grad 1 oder 2 und führten nicht zur Unterbrechung der Behandlung mit Lapatinib. Die Durchfälle sprechen gut auf ein proaktives Management an (siehe Abschnitt 4.4). Jedoch wurde über wenige Fälle von akutem Nierenversagen sekundär zu schwerer Dehydratation infolge einer Diarrhö berichtet.

Hautausschlag

Hautausschlag trat bei ungefähr 28% der Patienten auf, die Lapatinib in Kombination mit Capecitabin erhalten hatten, bei 45% der Patienten, die Lapatinib in Kombination mit Letrozol erhalten hatten, und bei 23% der Patienten, die Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab erhalten hatten. In den meisten Fällen waren die Hautausschläge geringgradig und führten nicht zur Unterbrechung der Behandlung mit Lapatinib. Verschreibenden Ärzten wird empfohlen, Hautuntersuchungen vor und regelmäßig während der Behandlung durchzuführen. Patienten, die Hautreaktionen an sich beobachten, sollten aufgefordert werden, Sonnenlicht zu vermeiden und Breitspektrum-Sonnenschutz mit einem Lichtschutzfaktor (LSF) ≥ 30 anzuwenden. Wenn eine Hautreaktion auftritt, sollte eine Ganzkörperuntersuchung bei jeder Visite bis einem Monat nach Verschwinden der Reaktion erfolgen. Patienten mit großflächigen oder persistierenden Hautreaktionen sollten an einen Dermatologen überwiesen werden.

Hepatotoxizität

Das Risiko einer Lapatinib-induzierten Hepatotoxizität ist mit dem Vorhandensein der HLA-Allele DQA1*02:01 und DRB1*07:01 verknüpft (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel zur Inhibierung der EGFR (ErbB1)- und/oder HER2 (ErbB2)-Tyrosin-Phosphorylierung. Die maximale orale Dosis von Lapatinib, die in klinischen Studien gegeben wurde, betrug 1800 mg einmal täglich.

Über asymptomatisch und symptomatisch verlaufende Fälle von Überdosierungen wurde bei mit Tyverb behandelten Patienten berichtet. Bei Patienten, die bis zu 5000 mg Lapatinib eingenommen hatten, beinhalteten die beobachteten Symptome bekannte mit Lapatinib assoziierte Ereignisse (siehe Abschnitt 4.8) und in einigen Fällen schmerzhafte Kopfhaut- und/oder Schleimhautentzündungen. In einem Einzelfall wurde bei einem Patienten, der 9000 mg Tyverb eingenommen hatte, eine Sinustachykardie (bei ansonsten normalem EKG) beobachtet.

Lapatinib wird nicht signifikant über die Nieren ausgeschieden und ist stark an Plasma-Proteine gebunden, daher stellt eine Hämodialyse erwartungsgemäß keine wirksame Methode zur Steigerung der Elimination von Lapatinib dar.

Das weitere Vorgehen sollte sich nach der klinischen Notwendigkeit oder, soweit vorhanden, nach den Empfehlungen von nationalen Giftinformationszentralen richten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-Tyrosinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EH01

Wirkmechanismus

Lapatinib, ein 4-Anilinoquinazolin, ist ein Inhibitor der intrazellulären Tyrosinkinase-Domänen sowohl des EGFR (ErbB1)- als auch des HER2 (ErbB2)-Rezeptors (K_i^{app} -Werte von 3 nM bzw. 13 nM, berechnet) mit einer langsamen Diffusionsrate von diesen Rezeptoren (Halbwertszeit von mindestens 300 Minuten). Lapatinib hemmt das ErbB-abhängige Wachstum von Tumorzellen *in vitro* und in verschiedenen Tiermodellen.

Die Kombination von Lapatinib und Trastuzumab bietet komplementäre Wirkmechanismen sowie möglicherweise nicht-überlappende Resistenzmechanismen. Die wachstumshemmende Wirkung von Lapatinib wurde an mit Trastuzumab vorbehandelten Zelllinien geprüft. Lapatinib behielt eine signifikante Aktivität gegen Brustkrebszelllinien mit HER2-Amplifikation, die *in vitro* in einem Trastuzumab-enthaltenden Medium für Langzeitwachstum selektiert wurden, und wirkte in Kombination mit Trastuzumab synergistisch bei diesen Zelllinien.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Kombinationsbehandlung mit Tyverb und Capecitabin

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Tyverb in Kombination mit Capecitabin wurde bei Brustkrebspatienten mit gutem Allgemeinzustand in einer randomisierten Phase-III-Studie geprüft. Für die Teilnahme geeignete Patienten hatten HER2-überexprimierenden, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, der nach vorangegangenen Behandlungen, die Taxane, Anthrazykline und Trastuzumab beinhalteten, progredient war. Die LVEF wurde bei allen Patienten (mittels Echokardiogramm [EKG] oder Radionuklidventrikulographie [MUGA]) vor Beginn der Behandlung mit Tyverb beurteilt, um sicherzustellen, dass der Ausgangswert der LVEF innerhalb des Normbereichs der jeweiligen Einrichtung lag. In dieser klinischen Studie wurde die LVEF in ungefähr achtwöchigen Abständen während der Behandlung mit Tyverb kontrolliert, um sicherzustellen, dass sie nicht unterhalb der unteren Grenze des Normbereichs der jeweiligen Einrichtung fiel. Die Mehrzahl der LVEF-Abnahmen (mehr als 60% der Ereignisse) wurde während der ersten neun Wochen der Behandlung beobachtet, jedoch waren nur begrenzte Daten bei Langzeitexposition verfügbar.

Die Patienten erhielten randomisiert entweder 1250 mg Tyverb einmal täglich (fortlaufend) mit Capecitabin (2000 mg/m²/Tag an den Tagen 1-14 alle 21 Tage) oder Capecitabin allein (2500 mg/m²/Tag an den Tagen 1-14 alle 21 Tage). Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zur Progression (TTP). Die Beurteilung erfolgte durch die Prüfarzte und durch ein unabhängiges Prüfungskomitee, das in Bezug auf die Behandlung verblindet war. Die Studie wurde auf Basis der Ergebnisse einer im Voraus festgelegten Interimsanalyse, die eine Verbesserung in der TTP bei Patienten, die Tyverb mit Capecitabin erhielten, zeigte, angehalten. In der Zeit zwischen der Interimsanalyse und dem Ende der Rekrutierung wurden weitere 75 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Analyse anhand der Beurteilung durch die Prüfarzte, basierend auf den Daten zum Ende der Rekrutierung, ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1 Daten bzgl. Zeit bis zur Progression aus der Studie EGF100151 (Tyverb / Capecitabin)

	Beurteilung durch den Prüfarzt	
	Tyverb (1250 mg/Tag) + Capecitabin (2000 mg/m²/Tag, Tage 1 bis 14 alle 21 Tage)	Capecitabin (2500 mg/m²/Tag, Tage 1 bis 14 alle 21 Tage)
	(N = 198)	(N = 201)
Zahl der TTP- Ereignisse	121	126
TTP im Median, Wochen	23,9	18,3
Relatives Risiko	0,72	
(95%-KI)	(0,56; 0,92)	
p-Wert	0,008	

Ebenso zeigte die unabhängige Beurteilung der Daten, dass Tyverb, in Kombination mit Capecitabin gegeben, die Zeit bis zur Progression (Relatives Risiko 0,57 [95% KI 0,43, 0,77]) im Vergleich zu Capecitabin allein signifikant verlängerte (p=0,0001).

Die Ergebnisse einer aktualisierten Analyse der Gesamt-Überlebensdaten vom 28. September 2007 sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 Daten zum Gesamtüberleben aus der Studie EGF100151 (Tyverb / Capecitabin)

	Tyverb (1250 mg/Tag) + Capecitabin (2000 mg/m²/Tag, Tage 1 bis 14 alle 21 Tage)	Capecitabin (2500 mg/m²/Tag, Tage 1 bis 14 alle 21 Tage)
	(N = 207)	(N = 201)
Zahl der gestorbenen Patienten	148	154
Medianes Gesamt-Überleben, Wochen	74,0	65,9
Relatives Risiko	0,9	
(95%-KI)	(0,71; 1,12)	
p-Wert	0,3	

Im Kombinationsarm kam es zu 4 (2%) Progressionen im zentralen Nervensystem im Vergleich zu 13 (6%) Progressionen im Arm mit Capecitabin allein.

Es sind Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit von Tyverb in Kombination mit Capecitabin im Vergleich zu Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin verfügbar. In einer randomisierten Phase-III-Studie (EGF111438) (N=540) wurde die Wirkung dieser zwei Kombinationsregime auf die Inzidenz von ZNS-Metastasen als Lokalisation des ersten Rezidivs bei Frauen mit HER2-überexprimierendem metastasiertem Brustkrebs verglichen. Die Patientinnen erhielten randomisiert entweder 1250 mg Tyverb (kontinuierlich) einmal täglich plus Capecitabin (2000 mg/m²/Tag an den Tagen 1 bis 14 alle 21 Tage) oder Trastuzumab (Initialdosis von 8 mg/kg, gefolgt von 6 mg/kg als wöchentliche Infusionen alle 3 Wochen) plus Capecitabin (2500 mg/m²/Tag an den Tagen 1 bis 14 alle 21 Tage). Die Randomisierung wurde nach Trastuzumab-Vorbehandlung und Zahl der Vortherapien in der metastasierten Situation stratifiziert. Die Studie wurde abgebrochen, als die Zwischenanalyse (N=475) eine niedrige Inzidenz von ZNS-Ereignissen und eine überlegende Wirksamkeit des Arms mit Trastuzumab plus Capecitabin bezüglich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamt-Überlebens zeigte (siehe Ergebnisse der finalen Analyse in Tabelle 3).

Im Arm mit Tyverb plus Capecitabin traten bei 8 Patienten (3,2%) Erstrezidive im ZNS auf im Vergleich zu 12 Patienten (4,8%) im Arm mit Trastuzumab plus Capecitabin.

Wirkung von Lapatinib auf ZNS-Metastasen

Bezüglich des objektiven Ansprechens hat Lapatinib eine mäßige Aktivität in der Behandlung bestehender ZNS-Metastasen gezeigt. Die beobachtete Aktivität in der Prävention von ZNS-Metastasen in der Population mit metastasiertem Brustkrebs oder Brustkrebs im Frühstadium war begrenzt.

Tabelle 3 Analyse des progressionsfreien Überlebens nach Beurteilung durch die Prüffärzte und des Gesamt-Überlebens

	Progressionsfreies Überleben (PFS) nach Beurteilung der Prüffärzte		Gesamt-Überleben (OS)	
	Tyverb (1250 mg/Tag) + Capecitabin (2000 mg/m ² /Tag, Tage 1 bis 14 alle 21 Tage)	Trastuzumab (Initialdosis 8 mg/kg gefolgt von wöchentlichen Infusionen von 6 mg/kg alle 3 Wochen) + Capecitabin (2500 mg/m ² /Tag, Tage 1 bis 14 alle 21 Tage)	Tyverb (1250 mg/Tag) + Capecitabin (2000 mg/m ² /Tag, Tage 1 bis 14 alle 21 Tage)	Trastuzumab (Initialdosis 8 mg/kg gefolgt von wöchentlichen Infusionen von 6 mg/kg alle 3 Wochen) + Capecitabin (2500 mg/m ² /Tag, Tage 1 bis 14 alle 21 Tage)
ITT-Population				
N	271	269	271	269
Zahl (%) mit Ereignissen ¹	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
Kaplan-Meier-Beurteilung, Monate^a				
Median (95%-KI)	6,6 (5,7; 8,1)	8,0 (6,1; 8,9)	22,7 (19,5; -)	27,3 (23,7; -)
Hazard-Ratio, stratifiziert^b				
HR (95%-KI)	1,30 (1,04; 1,64)		1,34 (0,95; 1,90)	
p-Wert	0,021		0,095	
Patientinnen, die eine Trastuzumab-Vortherapie erhalten hatten*				
N	167	159	167	159
Zahl (%) mit Ereignissen 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)	
Patientinnen, die keine Trastuzumab-Vortherapie erhalten hatten*				
N	104	110	104	110
Zahl (%) mit Ereignissen 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 = Konfidenzintervall				
a. Das PFS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis erstmaligen Zeitpunkt einer Progression oder bis zum Tod jeglicher Ursache bzw. bis zu Zensurierung.				
b. Pike-Schätzer der Hazard-Ratio der Behandlungen <1 weist auf ein niedrigeres Risiko für Tyverb plus Capecitabin im Vergleich zu Trastuzumab plus Capecitabin hin.				
1. Ein PFS-Ereignis beinhaltet entweder Progression oder Tod und ein OS-Ereignis beinhaltet Tod jeglicher Ursache.				
2. NE=Der Median wurde nicht erreicht.				
* Post-hoc-Analyse				

Kombinationsbehandlung mit Tyverb und Trastuzumab

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab wurde beim metastasierten Brustkrebs in einer randomisierten Studie geprüft. Für die Teilnahme geeignete Patienten hatten metastasierten Brustkrebs im Stadium IV mit ErbB2-Genamplifikation (oder Protein-Überexpression), die vorher mit Anthrazyklinen und Taxanen behandelt worden waren. Zusätzlich musste in Übereinstimmung mit dem Prüfplan von den Prüfern bestätigt werden, dass die Erkrankung der Patienten unter ihrem letzten Trastuzumab-haltigen Schema in der metastasierten Situation progredient verlaufen war. Die mediane Anzahl vorausgegangener Trastuzumab-haltiger Schemata war drei. Die Patienten erhielten randomisiert entweder Lapatinib 1000 mg einmal täglich oral plus Trastuzumab 4 mg/kg als intravenöse Initialdosis, gefolgt von 2 mg/kg intravenös wöchentlich (N = 148), oder Lapatinib 1500 mg einmal täglich oral (N = 148). Patienten, die nach mindestens 4 Wochen unter der Lapatinib-Monotherapie objektiv progredient waren, konnten zur Kombinationstherapie wechseln. Von den 148 Patienten im Monotherapie-Arm entschieden sich zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression 77 (52%) für die Weiterbehandlung mit der Kombinationstherapie.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war der primäre Endpunkt der Studie mit Ansprechraten und Gesamt-Überleben (OS) als sekundäre Endpunkte. Das mediane Alter betrug 51 Jahre, wobei 13% älter als 65 Jahre waren, vierundneunzig Prozent (94%) waren kaukasischer Abstammung. Die meisten Patienten in beiden Behandlungsarmen hatten eine viszerale Erkrankung (215 [73%] der Patienten insgesamt). Ferner waren 150 [50%] der Patienten Hormonrezeptor-negativ. Eine Zusammenfassung der Wirksamkeitsendpunkte und der Daten zum Gesamt-Überleben ist in Tabelle 4 dargestellt. Auch sind die Ergebnisse einer Subgruppen-Analyse, basierend auf einem vorher festgelegten Stratifikationsfaktor (Hormonrezeptor-Status), aus der Tabelle 5 ersichtlich.

Tabelle 4 Daten zum progressionsfreien Überleben und Gesamt-Überleben (Tyverb / Trastuzumab)

	Lapatinib plus Trastuzumab (N = 148)	Lapatinib allein (N = 148)
Medianes PFS¹, Wochen (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-Wert	0,008	
Ansprechraten, % (95%-KI)	10,3 (5,9; 16,4)	6,9 (3,4; 12,3)
Gestorben	105	113
Medianes Gesamt-Überleben¹, Monate (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-Wert	0,026	

PFS = progressionsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall.

¹ Abschätzung nach Kaplan-Meier

Tabelle 5 Zusammenfassung der PFS- und OS-Daten in Studien mit Hormonrezeptor-negativen Patienten

	Medianes PFS	Medianes OS
Lap+Tras	15,4 Wochen (8,4; 16,9)	17,2 Monate (13,9; 19,2)
Lap	8,2 Wochen (7,4; 9,3)	8,9 Monate (6,7; 11,8)
HR (95%-KI)	0,73 (0,52; 1,03)	0,62 (0,42; 0,90)

Kombinationsbehandlung mit Tyverb und Letrozol

Tyverb wurde in Kombination mit Letrozol zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem (Estrogenrezeptor [ER]-positiven und/oder Progesteronrezeptor [PgR]-positivem), fortgeschrittenen oder metastasiertem Brustkrebs untersucht.

Die Phase-III-Studie (EGF30008) war randomisiert, doppelblind und Plazebo-kontrolliert. Die Studie schloss Patienten ein, die keine vorangegangene Therapie für ihre metastasierende Erkrankung erhalten hatten.

In der Population mit HER2-Überexpression wurden lediglich 2 Patienten eingeschlossen, die vorher Trastuzumab erhalten hatten. 2 Patienten erhielten eine vorangegangene Therapie mit einem Aromatase-Inhibitor sowie ungefähr die Hälfte Tamoxifen.

Die Patienten erhielten randomisiert 2,5 mg Letrozol einmal täglich plus 1500 mg Tyverb einmal täglich oder Letrozol zusammen mit Plazebo. Die Randomisierung wurde nach Erkrankungslokalisation und der Zeit ab Absetzen vorangegangener adjuvanter Anti-Estrogen-Therapie stratifiziert. Der HER2-Status wurde retrospektiv mittels zentraler Laboruntersuchungen bestimmt. Von allen auf eine Behandlung randomisierten Patienten hatten 219 Patienten HER2-überexprimierende Tumore, die die prospektiv definierte Primärpopulation für die Wirksamkeitsanalyse waren. 952 Patienten hatten HER2-negative Tumore, und bei einer Gesamtzahl von 115 Patienten war der Tumorstatus unbestätigt (keine Tumorprobe, kein Untersuchungsergebnis oder irgendwelche anderen Gründe).

Bei Patienten mit HER2-überexprimierendem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs war das progressionsfreie Überleben (PFS) unter Tyverb plus Letrozol signifikant länger als mit Letrozol plus Plazebo. In der HER2-negativen Population war kein Vorteil hinsichtlich PFS zu verzeichnen, wenn Letrozol plus Tyverb mit Letrozol plus Plazebo verglichen wurde (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6 Daten zum progressionsfreien Überleben aus der Studie EGF30008 (Tyverb / Letrozol)

	HER2-überexprimierende Population		HER2-negative Population	
	N = 111	N = 108	N = 478	N = 474
	Tyverb 1500 mg/Tag + Letrozol 2,5 mg/Tag	Letrozol 2,5 mg/Tag + Plazebo	Tyverb 1500 mg/Tag + Letrozol 2,5 mg/Tag	Letrozol 2,5 mg/Tag + Plazebo
Medianes PFS, Wochen (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-Wert	0,019		0,188	
Objektive Ansprechrate (ORR)	27,9%	14,8%	32,6%	31,6%
Odds-Ratio	0,4 (0,2; 0,9)		0,9 (0,7; 1,3)	
P-Wert	0,021		0,26	
Klinischer Nutzen (CBR)	47,7%	28,7%	58,2%	31,6%
Odds-Ratio	0,4 (0,2; 0,8)		1,0 (0,7; 1,2)	
P-Wert	0,003		0,199	
KI = Konfidenzintervall HER2-Überexpression = IHC 3+ und/oder FISH-positiv; HER2-negativ = IHC 0, 1+ oder 2+ und/oder FISH-negativ Der klinische Nutzen war definiert als komplette Remissionen plus partielle Remissionen plus Stabilisierung der Erkrankung für ≥6 Monate.				

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse des progressionsfreien Überlebens (mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2,64 Jahren) waren die Gesamt-Überlebensdaten noch unreif und es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der HER2-positiven Population. Dies hat sich auch durch die weitere Nachbeobachtung nicht geändert (mediane Nachbeobachtungszeit von >7,5 Jahren; Tabelle 7).

Tabelle 7 Ergebnisse zum Gesamt-Überleben (OS) aus der Studie EGF30008 (nur die HER2-positive Population)

	Tyverb 1500 mg/Tag + Letrozol 2,5 mg/Tag N = 111	Letrozol 2,5 mg/Tag + Plazebo N = 108
Prospektiv geplante OS-Analyse (zum Zeitpunkt der finalen Analyse des progressionsfreien Überlebens, 3. Juni 2008)		
Mediane Nachbeobachtung (Jahre)	2,64	2,64
Todesfälle (%)	50 (45)	54 (50)
Hazard-Ratio^a (95%-KI), p-Wert^b	0,77 (0,52; 1,14); 0,185	
Finale OS-Analyse (Post-hoc-Analyse, 7. August 2013)		
Mediane Nachbeobachtung (Jahre)	7,78	7,55
Todesfälle (%)	86 (77)	78 (72)
Hazard-Ratio^a (95%-KI), p-Wert	0,97 (0,07; 1,33); 0,848	
Mediane Werte aus der Kaplan-Meier-Analyse; HR- und p-Werte mittels Cox-Regressionsmodell, adjustiert bezüglich wichtiger prognostischer Faktoren.		
a. Schätzwert der Hazard-Ratio für die Behandlung, wobei <1 ein niedrigeres Risiko für Letrozol 2,5 mg + Lapatinib 1500 mg im Vergleich zu Letrozol 2,5 mg + Plazebo bedeutet.		
b. p-Wert mittels Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Krankheitslokalisierung und vorausgegangener adjuvanter Therapie zum Zeitpunkt des Screenings.		

Kardiale Elektrophysiologie

Der Einfluss von Lapatinib auf das QT-Intervall wurde in einer einfach verblindeten, plazebokontrollierten, einfachen Cross-Over-Studie (Plazebo und Wirkstoff) bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren untersucht (EGF114271) (n=58). Während der 4 Tage dauernden Behandlungsperiode wurden drei Dosen Plazebo im Abstand von jeweils 12 Stunden am Morgen und Abend von Tag 1 und am Morgen von Tag 2 gegeben. Danach wurden drei Dosen mit jeweils 2000 mg Lapatinib auf dieselbe Art gegeben. Messungen, einschließlich Elektrokardiogramme (EKGs) und die Entnahme von Proben für die pharmakokinetischen Untersuchungen wurden zur Baseline und zu identischen Zeitpunkten an den Tagen 2 und 4 durchgeführt.

In der auswertbaren Population (n=37) wurde ein maximales mittleres $\Delta\Delta\text{QTcF}$ (90%-KI) von 8,75 ms (4,08; 13,42) 10 Stunden nach Einnahme der dritten Dosis mit 2000 mg Lapatinib beobachtet. $\Delta\Delta\text{QTcF}$ überschritt den Schwellenwert von 5 ms, wobei die obere Grenze des 90%-KI einen Schwellenwert von 10 ms mehrfach überschritt. In der Population für die pharmakodynamischen Untersuchungen (n=52) waren die Ergebnisse mit der auswertbaren Population vergleichbar (maximales $\Delta\Delta\text{QTcF}$ (90%-KI) von 7,91 ms (4,13; 11,68) beobachtet 10 Stunden nach Einnahme der dritten Dosis von 2000 mg Lapatinib).

Es gibt eine positive Korrelation zwischen der Plasmakonzentration von Lapatinib und $\Delta\Delta\text{QTcF}$. Lapatinib führte zu einer maximalen mittleren Plasmakonzentration von 3920 (3450 bis 4460) ng/ml (geometrisches Mittel/95%-KI), die das geometrische Mittel von $C_{\text{max,ss}}$ und dessen 95%-KI überschritt, die nach den zugelassenen Dosierungsschemata beobachtet wurden. Eine weitere Zunahme des Plasmaspitzenpiegels kann erwartet werden, wenn Lapatinib regelmäßig mit Nahrungsmitteln (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2) oder zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren eingenommen wird. Wenn Lapatinib zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren eingenommen wird, kann auf der Grundlage von Modell-basierten Vorhersagen (siehe Abschnitt 4.4) eine Verlängerung des QTc-Intervalls um 16,1 ms (12,6 bis 20,3 ms) erwartet werden.

Einfluss der Nahrung auf die Lapatinib-Exposition

Die Bioverfügbarkeit und damit die Plasmakonzentrationen von Lapatinib sind nach einer Mahlzeit in Relation zur Zusammensetzung der Nahrung und zum Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme erhöht. Der Einnahmezeitpunkt von einer Stunde nach einer Mahlzeit resultiert in einer etwa 2- bis 3-fach höheren systemischen Exposition in Vergleich zum Einnahmezeitpunkt von einer Stunde vor einer Mahlzeit (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tyverb eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung des Brustkrebses gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe von Lapatinib ist nicht bekannt, ist aber unvollständig und variabel (Variationskoeffizient etwa 70% bezüglich der AUC). Serumspiegel waren mit einer medianen zeitlichen Verzögerung von 0,25 Stunden (Streubreite 0 bis 1,5 Stunden) nachweisbar. Maximale Plasmaspiegel (C_{max}) von Lapatinib werden ungefähr 4 Stunden nach der Gabe erreicht. Die tägliche Dosierung von 1250 mg führt zu mittleren geometrischen C_{max} -Werten (Variationskoeffizient) von 2,43 (76%) $\mu\text{g/ml}$ und AUC-Werten von 36,2 (79%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ im Steady State.

Die systemische Exposition von Lapatinib wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme erhöht. Die AUC-Werte von Lapatinib waren etwa um das 3- bzw. 4-Fache (die C_{max} -Werte etwa um das 2,5- bzw. 3-Fache) höher nach Gabe zu Mahlzeiten mit einem niedrigen (5% Fett [500 Kalorien]) oder mit einem hohen Fettanteil (50% Fett [1000 Kalorien]) im Vergleich zur Gabe im Nüchternzustand. Die systemische Lapatinib-Exposition wird ebenso durch den Zeitpunkt der Gabe in Relation zur Nahrungsaufnahme beeinflusst. Im Verhältnis zum Einnahmezeitpunkt von 1 Stunde vor einem fettarmen Frühstück lagen die mittleren AUC-Werte um etwa das 2- bzw. 3-Fache höher, wenn Lapatinib 1 Stunde nach einer Mahlzeit mit einem niedrigen bzw. hohen Fettanteil gegeben wurde.

Verteilung

Lapatinib wird stark (mehr als 99%) an Albumin und alpha-1-Säure-Glykoprotein gebunden. *In-vitro*-Studien lassen erkennen, dass Lapatinib ein Substrat für die Transportproteine BCRP (ABCG1) und p-Glykoprotein (ABCB1) ist. Auch wurde für Lapatinib *in vitro* gezeigt, dass es diese Efflux-Transportproteine ebenso wie das die Aufnahme in die Leber vermittelnde Transportprotein OATP 1B1 in klinisch relevanten Konzentrationen hemmt (die IC_{50} -Werte betragen etwa 2,3 $\mu\text{g/ml}$). Die klinische Bedeutung dieser Effekte auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel oder die pharmakologische Aktivität anderer Arzneimittel gegen Krebs ist nicht bekannt.

Biotransformation

Lapatinib wird umfassend, in erster Linie über CYP3A4 und CYP3A5, zu einem geringen Teil auch über CYP2C19 und CYP2C8, zu einer Vielzahl oxidierter Metaboliten verstoffwechselt, von denen keiner mehr als 14% der in den Faeces wieder gefundenen Dosis oder mehr als 10% der Lapatinib-Konzentration im Plasma erreicht.

In vitro hemmt Lapatinib CYP3A4 (K_i 0,6 bis 2,3 $\mu\text{g/ml}$) und CYP2C8 (0,3 $\mu\text{g/ml}$) in klinisch relevanten Konzentrationen. Lapatinib hemmt die folgenden Enzyme in menschlichen Mikrosomen nicht signifikant: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 oder UGT-Enzyme (die IC_{50} -Werte betragen *in vitro* mindestens 6,9 $\mu\text{g/ml}$).

Elimination

Die Halbwertszeit von Lapatinib nach Einmalgabe steigt mit steigender Dosis an. Jedoch wird ein Steady State nach täglicher Gabe von Lapatinib innerhalb von 6 bis 7 Tagen erreicht, was auf eine effektive Halbwertszeit von 24 Stunden hinweist. Lapatinib wird vorwiegend durch Verstoffwechslung über CYP3A4/5 eliminiert. Die biliäre Exkretion scheint auch zur Elimination beizutragen. Die Faeces stellen den primären Ausscheidungsweg für Lapatinib und seine Metaboliten dar. Die Wiederfindungsrate von unverändertem Lapatinib in den Faeces betrug im Median 27% (Streuung 3 bis 67%) einer oralen Dosis. Weniger als 2% der angewendeten oralen Dosis wird im Urin (in Form von Lapatinib und Metaboliten) ausgeschieden.

Nierenfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik von Lapatinib wurde nicht spezifisch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Hämodialyse-Patienten untersucht. Verfügbare Daten deuten darauf hin, dass bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung notwendig ist.

Leberfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik von Lapatinib wurde bei Patienten mit mittelschwerer (n = 8) oder schwerer (n = 4) Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad 7-9 bzw. größer als 9) und zur Kontrolle bei 8 gesunden Patienten geprüft. Die systemische Exposition (AUC) von Lapatinib nach einer oralen Einzeldosis von 100 mg stieg um ungefähr 56% bzw. 85% bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen an. Daher sollte eine Gabe von Lapatinib an Patienten mit Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Lapatinib wurde an trächtigen Ratten und Kaninchen in oralen Dosen von 30, 60 und 120 mg/kg/Tag untersucht. Teratogene Wirkungen wurden nicht beobachtet; es traten jedoch geringgradige Anomalien (linksseitige Nabelarterie, Halsrippen und frühzeitige Verknöcherung) bei Ratten ab 60 mg/kg/Tag (dem 4-Fachen der erwarteten klinischen Exposition beim Menschen) auf. Bei Kaninchen waren 60 und 120 mg Lapatinib/kg/Tag mit maternaler Toxizität (8% bzw. 23% der erwarteten klinischen Exposition beim Menschen) und 120 mg/kg/Tag mit Fehlgeburten verbunden. Nach ≥ 60 mg/kg/Tag wurden ein verringertes fetales Körpergewicht und geringfügige Skelettveränderungen beobachtet. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten trat ein verringertes Überleben von Jungtieren zwischen der Geburt und Tag 21 nach der Geburt in Dosierungen ab 60 mg/kg/Tag (dem 5-Fachen der erwarteten klinischen Exposition beim Menschen) auf. Die höchste Dosis in dieser Studie, bei der kein Effekt auftrat, betrug 20 mg/kg/Tag.

In Kanzerogenitätsstudien mit Lapatinib nach oraler Verabreichung zeigten sich schwere Hautläsionen nach den höchsten getesteten Dosen, die auf Grundlage der AUC-basierten Exposition bei Mäusen und männlichen Ratten dem bis zu 2-Fachen und bei weiblichen Ratten dem bis zu 15-Fachen der Exposition beim Menschen nach einmal täglicher Gabe von 1250 mg Lapatinib entsprachen. Es gab keinen Hinweis auf ein karzinogenes Potential bei Mäusen. Bei Ratten war die Häufigkeit gutartiger Hämangiome der mesenterialen Lymphknoten in einigen Gruppen höher als in den mitlaufenden Kontrollgruppen. Ebenso wurde bei weiblichen Ratten nach einer Exposition, die dem 7- bis 10-Fachen der Exposition nach einer Gabe von 1250 mg Lapatinib einmal täglich beim Menschen entspricht, eine Zunahme renaler Infarkte und papillärer Nekrosen beobachtet. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist unbekannt.

Es traten keine Effekte auf die Funktion der männlichen oder weiblichen Keimdrüsen von Ratten, die Paarung oder die Fertilität in Dosierungen bis zu 120 mg/kg/Tag (weibliche Tiere) bzw. bis zu 180 mg/kg/Tag (männliche Tiere) auf (dem 8- bzw. 3-Fachen der erwarteten klinischen Exposition beim Menschen). Die Wirkung auf die menschliche Fertilität ist unbekannt. Lapatinib war weder klastogen noch mutagen in einer Testbatterie, die einen Chromosomenaberrationstest an Zellen des chinesischen Hamsters, einen Ames-Test, einen Chromosomenaberrationstest an humanen Lymphozyten und einen Chromosomenaberrationstest am Knochenmark von Ratten *in vivo* einschloss.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Povidon (K30)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol (400)
Polysorbat 80
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackungen

2 Jahre

Flaschen

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tyverb ist sowohl in Blisterpackungen als auch in Flaschen erhältlich.

Blisterpackungen

Für die Dosierung in einer Tyverb / Capecitabin-Kombination

Jede Packung Tyverb enthält 70 Filmtabletten in Folien-Blisterpackungen (Polyamid / Aluminium / Polyvinylchlorid / Aluminium) zu je 10 Tabletten. Jede Folie ist in der Mitte perforiert, um eine Teilung der Blisterpackungen für eine Tagesdosis von 5 Tabletten zu ermöglichen.

Bündelpackungen enthalten 140 (2 Packungen à 70) Filmtabletten.

Für die Dosierung in einer Tyverb / Aromatase-Inhibitor-Kombination

Jede Packung Tyverb enthält 84 Filmtabletten in Folien-Blisterpackungen (Polyamid / Aluminium / Polyvinylchlorid / Aluminium) zu je 12 Tabletten. Jede Folie ist in der Mitte perforiert, um eine Teilung der Blisterpackungen für eine Tagesdosis von 6 Tabletten zu ermöglichen.

Flaschen

Tyverb ist auch in Flaschen aus hochdichtem Polyethylen (HDPE) mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen erhältlich, die 70, 84, 105 oder 140 Filmtabletten enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/440/001-007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. Juni 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. September 2019

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Deutschland

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (14 TAGE, EINZELPACKUNG)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tyverb 250 mg Filmtabletten
Lapatinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Lapatinibditosilat 1 H₂O, entsprechend 250 mg Lapatinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

70 Filmtabletten
84 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

tyverb 250 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (28 TAGE, BÜNDELPACKUNG)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tyverb 250 mg Filmtabletten
Lapatinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Lapatinibditosilat 1 H₂O, entsprechend 250 mg Lapatinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

140 Filmtabletten
Bündelpackung: 140 (2 Packungen á 70) Filmtabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/440/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

tyverb 250 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (14-TAGE-PACKUNG, TEIL EINER 28-TAGE-BÜNDELPACKUNG ohne Bluebox)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tyverb 250 mg Filmtabletten
Lapatinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Lapatinibditosilat 1 H₂O, entsprechend 250 mg Lapatinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

70 Filmtabletten

Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/440/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

tyverb 250 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tyverb 250 mg Tabletten
Lapatinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS
UMKARTON UND FLASCHENETIKETT**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tyverb 250 mg Filmtabletten
Lapatinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Lapatinibditosilat 1 H₂O, entsprechend 250 mg Lapatinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

70 Filmtabletten
84 Filmtabletten
105 Filmtabletten
140 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

tyverb 250 mg [nur Umkarton]

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

[nur Umkarton]

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

[nur Umkarton]

PC
SN
NN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Tyverb 250 mg Filmtabletten

Lapatinib

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Tyverb und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Tyverb beachten?
3. Wie ist Tyverb einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tyverb aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Tyverb und wofür wird es angewendet?

Tyverb wird zur Behandlung bestimmter (*HER2-überexprimierender*) Brustkrebsarten eingesetzt, die sich über den Ursprungstumor hinaus oder in andere Organe verbreitet haben (*fortgeschrittener* oder *metastasierter* Brustkrebs). Es kann das Wachstum von Krebszellen verlangsamen oder zum Stillstand bringen, oder diese abtöten.

Tyverb wird zur Einnahme in Kombination mit einem anderen Arzneimittel gegen Krebs verschrieben.

Tyverb wird in **Kombination mit Capecitabin** bei Patienten verschrieben, die vorher eine Behandlung ihres fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses hatten. Die vorausgegangene Behandlung gegen ihren metastasierten Brustkrebs muss Trastuzumab beinhaltet haben.

Tyverb wird in **Kombination mit Trastuzumab** bei Patienten mit Hormonrezeptor-negativem metastasiertem Brustkrebs verschrieben, die vorher eine andere Behandlung gegen Ihren fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs erhalten hatten.

Tyverb wird in **Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor** bei Patienten mit hormonabhängigem metastasiertem Brustkrebs (Brustkrebs, der mit einer höheren Wahrscheinlichkeit bei Anwesenheit von Hormonen wächst) verschrieben, die derzeit nicht für eine Chemotherapie vorgesehen sind.

Informationen zu diesen Arzneimitteln sind in gesonderten Gebrauchsinformationen beschrieben. **Fragen Sie Ihren Arzt**, um Informationen zu diesen anderen Arzneimitteln zu erhalten.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Tyverb beachten?

Tyverb darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Lapatinib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Tyverb ist erforderlich

Ihr Arzt wird Untersuchungen zur Überprüfung Ihrer Herzfunktion vor und während der Behandlung mit Tyverb **durchführen.**

Informieren Sie vor dem Beginn der Einnahme von Tyverb **Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche Probleme mit dem Herzen haben.**

Bevor Sie Tyverb einnehmen, muss Ihr Arzt ferner wissen:

- wenn Sie an einer Lungenerkrankung leiden.
- wenn Ihre Lunge entzündet ist.
- wenn Sie an irgendwelchen **Leberbeschwerden leiden.**
- wenn Sie an irgendwelchen **Nierenbeschwerden leiden.**
- wenn Sie Durchfälle haben (siehe Abschnitt 4).

Ihr Arzt wird Laboruntersuchungen durchführen, um zu überprüfen, ob Ihre Leber vor und während der Behandlung mit Tyverb **normal arbeitet.**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Bedingungen für Sie zutrifft.

Schwere Hautreaktionen

Schwere Hautreaktionen wurden unter der Behandlung mit Tyverb beobachtet. Die Symptome können Hautausschlag, Blasenbildung und ein Schälen der Haut beinhalten.

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie eines dieser Symptome an sich bemerken.

Einnahme von Tyverb zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Dies gilt auch, wenn es sich um pflanzliche Arzneimittel und andere nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Es ist besonders wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben. Möglicherweise verändern einige Arzneimittel die Wirkung von Tyverb, oder Tyverb verändert möglicherweise die Wirkung anderer Arzneimittel. Diese Arzneimittel schließen einige Arzneimittel der folgenden Gruppen ein:

- Johanniskraut - ein Pflanzenextrakt zur Behandlung der **Depression**
- Erythromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Rifabutin, Rifampicin, Telithromycin - Arzneimittel zur Behandlung von **Infektionen**
- Cyclosporin - ein Arzneimittel zur **Unterdrückung des Immunsystems**, zum Beispiel nach Organtransplantationen
- Ritonavir, Saquinavir - Arzneimittel zur Behandlung von **HIV**
- Phenytoin, Carbamazepin - Arzneimittel zur Behandlung von **Krampfanfällen**
- Cisaprid - ein Arzneimittel zur Behandlung von bestimmten Problemen des **Verdauungsapparates**
- Pimozid - ein Arzneimittel zur Behandlung von bestimmten **psychischen Beschwerden**
- Chinidin, Digoxin - Arzneimittel zur Behandlung von bestimmten **Herzbeschwerden**
- Repaglinid - ein Arzneimittel zur Behandlung des **Diabetes**
- Verapamil - ein Arzneimittel zur Behandlung von **Bluthochdruck** oder **Herzbeschwerden** (*Angina pectoris*)
- Nefazodon - ein Arzneimittel zur Behandlung der **Depression**
- Topotecan, Paclitaxel, Irinotecan, Docetaxel - Arzneimittel zur Behandlung bestimmter **Krebsarten**
- Rosuvastatin - ein Arzneimittel zur Behandlung **hoher Cholesterinwerte**
- Arzneimittel, die den Säuregehalt des Magens senken - zur Behandlung von **Magengeschwüren** oder **Verdauungsstörungen**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben.

Ihr Arzt wird die Arzneimittel, die Sie derzeit einnehmen, überprüfen, um sicherzustellen, dass Sie nicht etwas einnehmen, das nicht mit Tyverb eingenommen werden kann. Ihr Arzt wird Sie darauf hinweisen, wenn eine Alternative verfügbar ist.

Einnahme von Tyverb zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Trinken Sie keinen Grapefruitsaft, während Sie mit Tyverb behandelt werden. Er kann die Art und Weise, wie das Arzneimittel wirkt, beeinflussen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Die Wirkung von Tyverb in der Schwangerschaft ist nicht bekannt. Sie sollten Tyverb nicht nehmen, wenn Sie schwanger sind, es sei denn auf besondere Empfehlung Ihres Arztes.

- **Wenn Sie schwanger sind** oder beabsichtigen, schwanger zu werden, **informieren Sie bitte Ihren Arzt.**
- **Wenden Sie eine zuverlässige Verhütungsmethode an**, um eine Schwangerschaft zu vermeiden, während Sie Tyverb einnehmen und für mindestens 5 Tage nach Einnahme der letzten Dosis.
- **Sollten Sie während der Behandlung mit Tyverb schwanger werden, informieren Sie bitte Ihren Arzt.**

Es ist nicht bekannt, ob Tyverb in die Muttermilch übergeht. Während der Behandlung mit Tyverb und bis 5 Tage nach Einnahme der letzten Dosis dürfen Sie nicht stillen.

- **Wenn Sie stillen** oder beabsichtigen zu stillen, **informieren Sie bitte Ihren Arzt.**

Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, bevor Sie Tyverb einnehmen, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sie sollten verantwortungsbewusst für sich selbst entscheiden, ob Sie in der Lage sind, ein Kraftfahrzeug zu führen oder andere Tätigkeiten zu verrichten, die eine erhöhte Konzentration erfordern. Wegen möglicher Nebenwirkungen von Tyverb kann Ihre Fähigkeit, ein Kraftfahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt sein. Diese Wirkungen sind im Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ beschrieben.

Tyverb enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Tyverb einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt wird die korrekte Tyverb-Dosis in Abhängigkeit von der zu behandelnden Brustkrebsart festlegen.

Wenn Ihnen Tyverb **in Kombination mit Capecitabin** verschrieben wird, beträgt die empfohlene Dosis **5 Tabletten Tyverb** einmal **täglich**.

Wenn Ihnen Tyverb **in Kombination mit Trastuzumab** verschrieben wird, beträgt die empfohlene Dosis **4 Tabletten Tyverb** einmal **täglich**.

Wenn Ihnen Tyverb **in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor** verschrieben wird, beträgt die empfohlene Dosis **6 Tabletten Tyverb** einmal **täglich**.

Nehmen Sie die verordnete Dosis jeden Tag so lange ein, wie es Ihr Arzt Ihnen rät.

Ihr Arzt wird Ihnen die Dosis Ihres anderen Arzneimittels gegen Krebs mitteilen, und wie Sie es einnehmen müssen.

Wie sind die Tabletten einzunehmen?

- **Nehmen Sie die Tabletten unzerkaut mit Wasser**, eine nach der anderen, jeden Tag zur selben Zeit ein.
- **Nehmen Sie Tyverb entweder mindestens eine Stunde vor oder mindestens eine Stunde nach dem Essen ein.** Nehmen Sie Ihre Tabletten jeden Tag zur gleichen Zeit im Verhältnis zu den Mahlzeiten ein - so könnten Sie zum Beispiel Ihre Tabletten immer eine Stunde vor dem Frühstück einnehmen.

Während Sie Tyverb einnehmen

- In Abhängigkeit von den Nebenwirkungen, die bei Ihnen auftreten, kann Ihr Arzt Ihnen eine Verringerung Ihrer Dosis oder eine zeitweise Unterbrechung Ihrer Behandlung empfehlen.
- Ebenso wird Ihr Arzt Untersuchungen durchführen, um Ihre Herz- und Leberfunktion vor und während der Behandlung mit Tyverb zu überprüfen.

Wenn Sie eine größere Menge von Tyverb eingenommen haben, als Sie sollten

Setzen Sie sich unverzüglich mit einem Arzt oder Apotheker in Verbindung. Wenn möglich, zeigen Sie ihnen die Packung.

Wenn Sie die Einnahme von Tyverb vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie einfach die nächste Dosis zum vorgesehenen Zeitpunkt ein.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Eine schwere allergische Reaktion ist eine seltene Nebenwirkung (die bis zu 1 Person von 1.000 betreffen kann) und kann sich schnell entwickeln.

Symptome können beinhalten:

- Hautausschlag (einschließlich juckender, erhabener Hautausschlag)
- Ungewöhnliches Keuchen, oder Atembeschwerden
- Geschwollene Augenlider, Lippen oder Zunge
- Schmerzen in Muskeln oder Gelenken
- Kollaps oder Ohnmacht

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie eines dieser Symptome an sich bemerken. Nehmen Sie keine Tabletten mehr ein.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Durchfall (der zu Verlust von Körperflüssigkeit und zu schwerwiegenderen Folgeerscheinungen führen kann)
Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich beim ersten Anzeichen von Durchfall (weicher Stuhl), da es wichtig ist, dass dieser sofort behandelt wird. Informieren Sie Ihren Arzt ebenfalls unverzüglich, wenn sich der Durchfall verschlechtert. *Weitere Empfehlungen zur Verringerung des Durchfallrisikos sind am Ende des Abschnitts 4 aufgeführt.*
- Hautausschlag, trockene Haut, Juckreiz
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie einen Hautausschlag bekommen. *Weitere Empfehlungen zur Verringerung des Hautausschlagrisikos sind am Ende des Abschnitts 4 aufgeführt.*

Andere sehr häufige Nebenwirkungen:

- Appetitlosigkeit
- Übelkeit
- Erbrechen
- Müdigkeit, Schwächegefühl
- Verdauungsstörungen
- Verstopfung
- Entzündungen im Mund/Geschwüre im Mund
- Magenschmerzen
- Schlafstörungen
- Rückenschmerzen
- Schmerzen in Händen und Füßen
- Gelenk- oder Rückenschmerzen
- eine Hautreaktion auf den Handflächen oder Fußsohlen (einschließlich Kribbeln, Taubheit, Schmerzen, Schwellung oder Rötung)
- Husten, Kurzatmigkeit
- Kopfschmerzen
- Nasenbluten
- Hitzewallungen
- ungewöhnlicher Haarausfall oder dünner werdendes Haar

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn irgendeine dieser Nebenwirkungen sich verschlimmert oder Sie diese als belastend empfinden.

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Wirkung auf Ihre Herzfunktion

In den meisten Fällen wird die Wirkung auf Ihr Herz ohne Symptome sein. Wenn bei Ihnen irgendwelche Symptome im Zusammenhang mit dieser Nebenwirkung auftreten, beinhalten diese wahrscheinlich unregelmäßigen Herzschlag und Kurzatmigkeit.

- Leberprobleme, die Juckreiz, Gelbfärbung der Augen oder der Haut (*Gelbsucht*), oder eine Dunkelfärbung des Urins, Schmerzen oder Beschwerden im rechten Oberbauch verursachen können.
- Nagelveränderungen – wie Weichteilinfektionen oder Schwellungen der Nagelhaut.
- Hautfissuren (tiefe Risse in der Haut oder rissige Haut).

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie irgendeines dieser Symptome an sich bemerken.

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Durch die Behandlung hervorgerufene Lungenentzündung, die Kurzatmigkeit oder Husten verursachen kann

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie eines dieser Symptome an sich bemerken.

Andere gelegentliche Nebenwirkungen beinhalten:

- Ergebnisse von Blutuntersuchungen, die Veränderungen der Leberfunktion anzeigen (üblicherweise schwach ausgeprägt und vorübergehend)

Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Schwere allergische Reaktionen (*siehe Anfang des Abschnitts 4*)

Die Häufigkeit einiger Nebenwirkungen ist nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Unregelmäßiger Herzschlag (Veränderung der elektrischen Aktivität des Herzens)
- Schwere Hautreaktionen, die einschließen können: Hautausschlag, Rötung der Haut, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Schälen der Haut, Fieber oder eine Kombination dieser Anzeichen.
- Pulmonale arterielle Hypertonie (erhöhter Blutdruck in den Arterien (Blutgefäße) der Lunge).

Wenn bei Ihnen andere Nebenwirkungen auftreten

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, **wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker**. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind:

Empfehlungen zur Verringerung des Risikos, Durchfall und Hautausschlag zu bekommen

Tyverb kann schwere Durchfälle verursachen

Wenn Sie an Durchfall leiden, während Sie Tyverb einnehmen:

- Trinken Sie viel Flüssigkeit (8 bis 10 Gläser am Tag) wie Wasser, Sportgetränke oder andere klare Flüssigkeiten
- Nehmen Sie Nahrungsmittel mit niedrigem Fett- und hohem Proteingehalt anstelle von fettigen oder scharfen Speisen zu sich
- Nehmen Sie gekochtes statt rohes Gemüse zu sich und schälen Sie die Haut von Früchten ab, bevor Sie diese verzehren
- Vermeiden Sie Milch und Milchprodukte (einschließlich Eiskrem)
- Vermeiden Sie pflanzliche Beilagen (einige davon können Durchfall verursachen).

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn der Durchfall weiterbesteht.

Tyverb kann Hautausschlag verursachen

Ihr Arzt wird Ihre Haut vor Beginn und während der Behandlung untersuchen.

Zur Pflege einer empfindlichen Haut:

- Waschen Sie sich mit einem seifenfreien Reinigungsmittel
- Verwenden Sie Duftstoff-freie, hypoallergene Schönheitsprodukte
- Verwenden Sie Sonnenschutzmittel (Lichtschutzfaktor [LSF] 30 oder höher)

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie einen Hautausschlag bekommen sollten.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Tyverb aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung oder der Flasche und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Nicht über 30°C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Tyverb enthält

- Der Wirkstoff in Tyverb ist Lapatinib. Jede Filmtablette enthält Lapatinibditosilat 1 H₂O, entsprechend 250 mg Lapatinib.
- Die sonstigen Bestandteile sind: mikrokristalline Cellulose, Povidon (K30), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Magnesiumstearat, Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol (400), Polysorbat 80, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) und Eisen(III)-oxid (E172).

Wie Tyverb aussieht und Inhalt der Packung

Tyverb Filmtabletten sind oval, beidseitig gewölbt, mit gelbem Film überzogen, auf einer Seite mit der Prägung "GS XJG" versehen.

Tyverb ist sowohl in Blisterpackungen als auch in Flaschen erhältlich:

Blisterpackungen

Jede Packung Tyverb enthält 70 oder 84 Tabletten in Aluminiumfolien-Blisterpackungen zu je 10 oder 12 Tabletten. Jede Folie ist in der Mitte perforiert und kann, abhängig von der Packungsgröße, in zwei Blisterpackungen mit je 5 oder 6 Tabletten geteilt werden.

Tyverb ist auch in Bündelpackungen zu 140 Tabletten, bestehend aus 2 Packungen mit jeweils 70 Tabletten, erhältlich.

Flaschen

Tyverb ist auch in Plastikflaschen erhältlich, die 70, 84, 105 oder 140 Filmtabletten enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Deutschland

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.