

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tyverb 250 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

- i kombination med capecitabin för patienter med avancerad eller metastaserad sjukdom som progredierat efter tidigare behandling, vilken måste ha omfattat antracyklin och taxan och behandling med trastuzumab vid metastaserad sjukdom (se avsnitt 5.1).
- i kombination med trastuzumab för patienter med hormonreceptornegativ metastaserad sjukdom som har progredierat på tidigare behandling med trastuzumab i kombination med kemoterapi (se avsnitt 5.1).
- i kombination med en aromatashämmare för postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv metastatisk sjukdom som för närvarande inte är avsedd att behandlas med kemoterapi. Patienterna i registreringsstudien hade inte tidigare behandlats med trastuzumab eller en aromatashämmare (se avsnitt 4.4 och 5.1). Det finns inga tillgängliga data för effekten av denna kombination i jämförelse med trastuzumab i kombination med en aromatashämmare hos denna patientpopulation.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Tumörer som överuttrycker HER2 (ErbB2) definieras av IHC3+, eller IHC2+ med genamplifiering, eller enbart genamplifiering. Bestämning av HER2-status ska ske med noggranna och validerade metoder.

Dosering

Dosering av kombinationen Tyverb/capecitabin

Den rekommenderade dosen av Tyverb är 1 250 mg (alltså fem tabletter) en gång dagligen kontinuerligt.

Den rekommenderade dosen av capecitabin är 2 000 mg/m²/dag, tagen i 2 doser med 12 timmars intervall. Doseringen ska ske dag 1–14 under en 21-dagarscykel (se avsnitt 5.1). Capecitabin ska tas till maten eller senast 30 minuter efter måltid. Läs den fullständiga förskrivningsinformationen för capecitabin.

Dosering av kombinationen Tyverb/trastuzumab

Den rekommenderade dosen av Tyverb är 1 000 mg (alltså fyra tabletter) en gång dagligen.

Den rekommenderade dosen av trastuzumab är 4 mg/kg administrerat som en intravenös laddningsdos, följt av 2 mg/kg intravenöst per vecka (se avsnitt 5.1). Läs den fullständiga förskrivningsinformationen för trastuzumab.

Dosering av kombinationen Tyverb/aromatashämmare

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

Läs den fullständiga förskrivningsinformationen för den samadministrerade aromatashämmaren för doseringsuppgifter.

Doseringsuppskjutning och dosreduktion

Hjärthändelser

Tyverb ska sättas ut hos patienter med symtom som sammanhänger med att ejektionsfraktionen för vänster kammare (LVEF) minskar till en nivå som motsvarar grad 3 eller mer enligt National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), eller vilkas LVEF minskar till ett värde som ligger under normalintervallet för kliniken (se avsnitt 4.4). Behandling med Tyverb kan återupptas med reducerad dos (750 mg/dag vid administrering tillsammans med trastuzumab, 1000 mg/dag vid administrering tillsammans med capecitabin eller 1250 mg/dag vid administrering tillsammans med en aromatashämmare) efter minst 2 veckors uppehåll och om LVEF återgår till normala värden och patienten är asymtomatisk.

Interstitiell lungsjukdom/pneumonit

Tyverb ska sättas ut hos patienter med pulmonella symtom som motsvarar grad 3 eller högre enligt NCI CTCAE (se avsnitt 4.4).

Diarré

Doseringen av Tyverb ska avbrytas hos patienter med diarré som är NCI CTCAE grad 3 eller grad 1 till 2 med komplicerande faktorer (måttliga till kraftiga kramper i buken, illamående eller kräkningar högre eller lika med NCI CTCAE grad 2, påverkan av allmäntillstånd, feber, sepsis, neutropeni, blod i avföringen eller dehydrering) (se avsnitt 4.4 och 4.8). Tyverb kan återintroduceras med en lägre dos (reducerad från 1000 mg/dag till 750 mg/dag, från 1250 mg/dag till 1000 mg/dag eller från 1500 mg/dag till 1250 mg/dag) när diarrén avtagit till grad 1 eller lägre. Doseringen av Tyverb ska avslutas permanent hos patienter med diarré som är NCI CTCAE grad 4.

Annan toxicitet

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

Nedsatt njurfunktion

För patienter med lätt till måttlig nedsättning av njurfunktionen krävs ingen dosjustering. Försiktighet ska iaktas för patienter med svår nedsättning av njurfunktionen, eftersom erfarenheter saknas från användning av Tyverb i denna population (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Tyverb ska sättas ut om förändringarna i leverfunktionen är svåra och patienten ska inte behandlas igen (se avsnitt 4.4).

Försiktighet ska iaktas vid Tyverb-behandling till patienter med måttlig till svår nedsättning av leverfunktionen, på grund av den ökade exponeringen för läkemedlet som då kan förväntas. Det finns inte tillräckliga uppgifter tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion för att kunna ge en rekommendation beträffande dosjustering (se avsnitt 5.2).

Äldre

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

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Tyverb har ännu inte fastställts för barn under 18 års ålder. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Tyverb är för oral användning.

Den dagliga Tyverb-dosen ska inte delas upp. Tyverb ska tas antingen minst en timme före eller minst en timme efter måltid. För att minimera variabiliteten hos den enskilda patienten ska administreringen av Tyverb standardiseras i förhållande till måltidsintaget, till exempel genom att alltid tas en timme före en måltid (se avsnitt 4.5 och 5.2 för information om absorption).

Missade doser ska inte ersättas, och doseringen ska återupptas med nästa planerade dagliga dos (se avsnitt 4.9).

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne, som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Kardiotoxicitet

Tyverb har förknippats med rapporter om reducerad LVEF (se avsnitt 4.8). Tyverb har inte utvärderats hos patienter med symtomatisk hjärtsvikt. Försiktighet ska iaktas vid behandling med Tyverb till patienter med tillstånd som skulle kunna försämra vänsterkammarmfunktionen (vilket även gäller samadministrering med potentiellt kardiotoxiska läkemedel). Utvärdering av hjärtfunktionen, bland annat LVEF-bestämning, ska utföras hos alla patienter innan behandling med Tyverb påbörjas, för att säkerställa att patientens LVEF vid behandlingsstart ligger inom normalintervallet för kliniken. LVEF ska följas fortlöpande under behandlingen med Tyverb, för att säkerställa att LVEF inte sjunker till en oacceptabel nivå (se avsnitt 4.2). I vissa fall kan LVEF-sänkningen vara allvarlig och leda till hjärtsvikt. Fatale fall har rapporterats, dödsfallens kausalitet är osäker. I studier inom det kliniska utvecklingsprogrammet för lapatinib rapporterades hjärthändelser inklusive LVEF-sänkning hos cirka 1 % av patienterna. Symtomatiska LVEF-sänkningar observerades hos cirka 0,3 % av patienterna som fick lapatinib. När lapatinib administrerades tillsammans med trastuzumab vid metastaserande sjukdom i pivotalstudien var incidensen för hjärthändelser, inklusive LVEF-sänkning, emellertid högre (7 %) jämfört med armen med endast lapatinib (2 %). De hjärthändelser som observerades i studien var i beskaffenhet och allvarlighetsgrad jämförbara med de som setts tidigare med lapatinib.

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

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

Interstitiell lungsjukdom och pneumonit

Lapatinib har förknippats med rapporter om pulmonell toxicitet, inklusive interstitiell lungsjukdom och pneumonit (se avsnitt 4.8). Patienten ska övervakas med avseende på symtom på pulmonell toxicitet (dyspné, hosta, feber) och behandlingen sätts ut hos patienter som får symtom som motsvarar grad 3 eller högre enligt NCI CTCAE. Pulmonell toxicitet kan vara allvarlig och leda till andningssvikt. Fatale fall har rapporterats, dödsfallens kausalitet är osäker.

Hepatotoxicitet

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

Försiktighet ska iakttas vid behandling med Tyverb av patienter med måttlig till svår nedsättning av leverfunktionen och till patienter med svår nedsättning av njurfunktionen (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Diarré

Diarré, inklusive svår diarré, har rapporterats i samband med behandling med Tyverb (se avsnitt 4.8). Diarré kan vara potentiellt livshotande om den åtföljs av dehydrering, njurinsufficiens, neutropeni och/eller elektrolytbalans och dödsfall har rapporterats. Diarré uppkommer generellt tidigt under behandling med Tyverb, hälften av de patienterna som får diarré upplever den första gången inom 6 dagar. Den varar vanligtvis i 4-5 dagar. Tyverbinducerad diarré är vanligtvis av låg grad, och allvarlig diarré av NCI CTCAE graderna 3 och 4 uppkommer hos <10 % respektive 1 % av patienterna. I början av behandlingen ska patientens tarmtömningsmönster och eventuella andra symtom (t.ex. feber, krampsmärta, illamående, kräkning, yrsel och törst) kontrolleras så att förändringar under behandlingen kan identifieras och patienter som löper större risk för diarré lättare kan identifieras. Patienten ska instrueras att omedelbart rapportera alla förändringar av tarmtömningsmönstret. I potentiellt allvarliga fall av diarré bör mätning av antalet neutrofiler och kroppstemperatur övervägas. Det är viktigt att diarré behandlas proaktivt med läkemedel mot diarré. Svåra fall av diarré kan kräva oral eller intravenös tillförsel av elektrolyter och vätska, användning av antibiotika såsom fluorokinoloner (särskilt vid diarré som kvarstår i mer än 24 timmar, om feber förekommer, eller vid neutropeni grad 3 eller 4) och seponering eller uppskjutande av behandlingen med Tyverb (se avsnitt 4.2 – doseringsuppskjutning och dosreduktion – diarré).

Allvarliga hudreaktioner

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

Samtidig behandling med substanser som hämmar eller inducerar CYP3A4

Samtidig behandling med substanser som inducerar CYP3A4 ska undvikas, på grund av risken för minskad exponering för lapatinib (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med substanser som är starkt hämmande för CYP3A4 ska undvikas, på grund av risken för ökad exponering för lapatinib (se avsnitt 4.5).

Grapefruktjuice ska undvikas under behandling med Tyverb (se avsnitt 4.5).

Samtidig tillförsel av Tyverb och oralt administrerade läkemedel med smala terapeutiska fönster som är substrat för CYP3A4 och/eller CYP2C8 ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med substanser som ökar gastriskt pH ska undvikas, eftersom löslighet och absorption av lapatinib kan minska (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på lapatinib

Tyverb metaboliseras främst av CYP3A (se avsnitt 5.2).

Hos friska frivilliga som fick ketokonazol, en stark CYP3A4-hämmare, med doseringen 200 mg två gånger dagligen i 7 dagar, ökade den systemiska exponeringen för Tyverb (100 mg dagligen) ungefär 3,6 gånger, och halveringstiden förlängdes 1,7 gånger. Samtidig tillförsel av Tyverb och starka CYP3A4-hämmare (t.ex. ritonavir, sakvinavir, telitromycin, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, nefazodon) ska undvikas. Samtidig tillförsel av Tyverb och måttliga CYP3A4-hämmare ska ske med försiktighet, och eventuella kliniska biverkningar ska övervakas noggrant.

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

Tyverb är ett substrat för transportproteinerna Pgp och BCRP. Substanser som hämmar (ketokonazol, itrakonazol, kinidin, verapamil, ciklosporin och erytromycin) eller inducerar (rifampicin och johannesört) dessa proteiner kan förändra exponeringen och/eller distributionen av lapatinib (se avsnitt 5.2).

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

Effekter av lapatinib på andra läkemedel

Lapatinib hämmar CYP3A4 *in vitro* vid kliniskt relevanta koncentrationer. Samadministrering av Tyverb och oralt administrerat midazolam resulterade i en omkring 45-procentig ökning av AUC för midazolam. Det fanns ingen kliniskt meningsfull ökning av AUC när midazolam doserades intravenöst. Samtidig tillförsel av Tyverb och oralt administrerade läkemedel med smala terapeutiska fönster som är substrat för CYP3A4 (t.ex. cisaprid, pimozid eller kinidin) ska undvikas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Lapatinib hämmar CYP2C8 *in vitro* vid kliniskt relevanta koncentrationer. Samtidig behandling med Tyverb och läkemedel med smala terapeutiska fönster som är substrat för CYP2C8 (t.ex. repaglinid) ska undvikas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

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

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

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

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

Lapatinib hämmar transportproteinerna BCRP och OATP1B1 *in vitro*. Den kliniska relevansen av detta har ännu inte fastställts. Det kan inte uteslutas att lapatinib kan påverka farmakokinetiken hos BCRP (t.ex. topotekan) och OATP1B1 (t.ex. rosuvastatin) (se avsnitt 5.2).

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

Interaktioner med mat och dryck

Biotillgängligheten för lapatinib ökar med en faktor omkring 4 vid samtidigt intag av föda, beroende bland annat på matens fettinnehåll. Beroende på typ av föda är biotillgängligheten för lapatinib dessutom cirka 2-3 gånger högre när lapatinib intas 1 timme efter föda än jämfört med 1 timme före dagens första måltid (se avsnitt 4.2 och 5.2).

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

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

Graviditet

Adekvata data från användning av Tyverb hos gravida kvinnor saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

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

Amning

Säker användning av Tyverb under amning har inte fastställts. Det är inte känt om lapatinib utsöndras i bröstmjölken. Hos råttor konstaterades nedsatt tillväxt hos ungar som exponerades för lapatinib via bröstmjölke. Kvinnor måste upphöra att amma under behandling med Tyverb och i minst 5 dagar efter den sista dosen.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för lapatinib har undersökts vid monoterapi och i kombination med andra kemoterapeutiska substanser mot olika cancertyper hos fler än 20 000 patienter, bland annat 198 patienter som erhöll lapatinib i kombination med capecitabin, 149 patienter som erhöll lapatinib i kombination med trastuzumab och 654 patienter som erhöll lapatinib i kombination med letrozol (se avsnitt 5.1).

De vanligaste biverkningarna (>25 %) vid behandling med lapatinib var gastrointestinala besvär (t.ex. diarré, illamående, kräkningar) och utslag. Palmar/plantar erytrodysestesi (PPE) var också vanlig (>25 %) när lapatinib administrerades i kombination med capecitabin. Incidensen av PPE var likartad vid behandling med lapatinib plus capecitabin respektive med enbart capecitabin. Diarré var den vanligaste biverkning som ledde till behandlingsavbrott när lapatinib administrerades i kombination med capecitabin eller med letrozol.

Inga ytterligare biverkningar har rapporterats i samband med lapatinib i kombination med trastuzumab. Det fanns en ökad incidens av hjärttoxicitet, men dessa händelser var jämförbara i art och svårighetsgrad med de som rapporterats från det kliniska programmet för lapatinib (se avsnitt 4.4 – hjärttoxicitet). Dessa data är baserade på exponering för denna kombination i 149 patienter i den pivotala studien.

Tabulerad lista över biverkningar

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

Följande konvention har tillämpats vid indelning i frekvensklasser: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$) och mycket sällsynta ($< 1/10000$); samt okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Immunsystemet	
Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi (se avsnitt 4.3)
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Anorexi
Psykiska störningar	
Mycket vanliga	Sömlöshet*
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk [†]
Vanliga	Huvudvärk*

Hjärtat	
Vanliga	Reducerad ejektionsfraktion för vänster kammare (se avsnitt 4.2 – dosreduktion – hjärthändelser, samt avsnitt 4.4)
Ingen känd frekvens	Ventrikulärrytmier/Torsades de pointes, QT-förlängning på elektrokardiogram**
Blodkärl	
Mycket vanliga	Värmevallningar†
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanliga	Epistaxi†, hosta†, dyspné†
Mindre vanliga	Interstitiell lungsjukdom/pneumonit
Ingen känd frekvens	Pulmonell arteriell hypertension**
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Diarré, som kan leda till uttorkning (se avsnitt 4.2 – doseringsuppskjutning och dosreduktion – annan toxicitet, samt avsnitt 4.4), illamående, kräkning, dyspepsi*, stomatit*, förstoppning*, buksmärta*
Vanliga	Förstoppning†
Lever och gallvägar	
Vanliga	Hyperbilirubinemi, hepatotoxicitet (se avsnitt 4.4)
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Utslag (inklusive acneiform dermatit) (se avsnitt 4.2 – doseringsuppskjutning och dosreduktion – annan toxicitet), torr hud*†, palmar/plantar erytrodysestesi*, alopeci†, klåda†
Vanliga	Nagelbesvär inklusive paronyki
Ingen känd frekvens	Allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN)**
Muskuloskeletal systemet och bindväv	
Mycket vanliga	Smärtor i ben och armar*†, ont i ryggen*†, artralgi†
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Trötthet, slemhinneinflammation*, asteni†

* Dessa biverkningar iaktogs när lapatinib administrerades i kombination med capecitabin.

† Dessa biverkningar iaktogs när when lapatinib administrerades i kombination med letrozol.

** Biverkningar från spontana rapporter och litteratur.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Minskad ejektionsfraktion från vänster kammare och QT-intervallförlängning

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

En koncentrationsberoende ökning av QTcF (största genomsnittliga skillnad i QTcF 8,75 ms; 90 % KI 4,08, 13,42) observerades i en dedikerad QT-studie hos patienter med solida tumörer i framskridet stadium (se avsnitt 4.4).

Diarré

Diarré förekom hos cirka 65 % av de patienter som fick lapatinib i kombination med capecitabin, hos 64 % av de patienter som fick lapatinib i kombination med letrozol och hos 62 % av de patienter som fick lapatinib i kombination med trastuzumab. De flesta av diarréfallen tillhörde grad 1 eller 2 och medförde inte att behandlingen med lapatinib behövde avbrytas. Diarré svarar bra på proaktiv behandling (se avsnitt 4.4). Ett fåtal fall av akut njursvikt har dock rapporterats, som följd av svår uttorkning på grund av diarré.

Utslag

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

Hepatotoxicitet

Risken för lapatinib-inducerad hepatotoxicitet var associerad med bärande av HLA-allelerna DQA1*02:01 och DRB1*07:01 (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

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

Asymtomatiska och symtomatiska fall av överdosering har rapporterats hos patienter som behandlats med Tyverb. Hos patienter som tog upp till 5 000 mg lapatinib inkluderade de observerade symtomen kända händelser som förknippas med lapatinib (se avsnitt 4.8) och i vissa fall öm hårbotten och/eller slemhinneinflammation. I ett enskilt fall där patienten tog 9 000 mg lapatinib, observerades också sinustakykardi (med i övrigt normalt EKG).

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Alkylerande medel, övriga cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE07

Verkningsmekanism

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

Kombinationen av lapatinib och trastuzumab kan erbjuda kompletterande verkningsmekanismer samt möjliga, icke-överlappande resistensmekanismer. Den tillväxthämmande effekten av lapatinib har undersökts i cellinjer som konditionerats med trastuzumab. Lapatinib behöll signifikant aktivitet mot HER2-överuttryckande cellinjer som härrörde från bröstcancertumörer och utvalts därför att de *in vitro* uppvisat långtidstillväxt i medier innehållande trastuzumab och var synergistisk i kombination med trastuzumab i dessa cellinjer.

Klinisk effekt och säkerhet

Kombinationsbehandling med Tyverb och capecitabin

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

Patienterna randomiserades till att få antingen Tyverb 1250 mg en gång dagligen (kontinuerligt) plus capecitabin (2000 mg/m²/dag på dagarna 1–14 i varje 21-dagarscykel), eller enbart capecitabin (2500 mg/m²/dag på dagarna 1–14 i varje 21-dagarscykel). Primär endpoint var tid till progression (TTP). Utvärderingar gjordes av studieprövarna och av en oberoende granskningspanel som var blindad för behandlingen. Studien avbröts därför att resultaten av en förutbestämd interimsanalys visade en förbättring i fråga om TTP hos de patienter som fick Tyverb plus capecitabin. Ytterligare 75 patienter rekryterades till studien från tidpunkten för interimsanalysen och fram till avslutad rekrytering. Prövarens analys av data vid slutet av rekryteringen redovisas i tabell 1.

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

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

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

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

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

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

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

Data finns tillgänglig angående effekt och säkerhet av Tyverb i kombination med capecitabin jämfört med trastuzumab i kombination med capecitabin. I en randomiserad fas III-studie (EGF111438) (N = 540) jämfördes effekten av de två regimerna med avseende på förekomsten av CNS som plats för första relaps hos kvinnor med metastatisk bröstcancer med överuttryck av HER2. Patienterna randomiserades till att få antingen Tyverb 1250 mg en gång dagligen (kontinuerligt) plus capecitabin (2000 mg/m²/dag på dagarna 1-14 i varje 21-dagarscykel) eller trastuzumab (laddningsdos på 8 mg/kg följt av 6 mg/kg givet som infusion med tre veckors dosintervall) plus capecitabin (2500 mg/m²/dag, på dagarna 1-14 i varje 21-dagarscykel). Randomiseringen stratifierades med avseende på tidigare trastuzumab-behandling och antalet tidigare behandlingar vid metastaserad sjukdom. Studien avbröts eftersom interimanalysen (N = 475) visade en låg förekomst av CNS-händelser samt bättre effekt i behandlingsarmen med trastuzumab plus capecitabin med avseende på progressionsfri överlevnad och total överlevnad (se resultat från final analys i tabell 3).

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

Lapatinibs effekt på CNS-metastaser

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

Tabell 3 Analyser av prövningsledarbedömd progressionsfri överlevnad och total överlevnad

	Prövningsledarbedömd PFS		Total överlevnad	
	Tyverb (1250 mg/dag) + capecitabin (2000 mg/m ² /dag, dagarna 1-14 i varje 21-dagarscykel)	Trastuzumab (laddningsdos på 8 mg/kg följt av 6 mg/kg givet som infusion med tre veckors dosintervall) + capecitabin (2500 mg/m ² /dag, dagarna 1-14 i varje 21-dagarscykel)	Tyverb (1250 mg/dag) + capecitabin (2000 mg/m ² /dag, dagarna 1-14 i varje 21-dagarscykel)	Trastuzumab (laddningsdos på 8 mg/kg följt av 6 mg/kg givet som infusion med tre veckors dosintervall) + capecitabin (2500 mg/m ² /dag, dagarna 1-14 i varje 21-dagarscykel)
ITT population				
N	271	269	271	269
Antal (%) med händelse ¹	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
Kaplan-Meier estimat, månader^a				
Median (95 % CI)	6,6 (5,7, 8,1)	8,0 (6,1, 8,9)	22,7 (19,5, -)	27,3 (23,7, -)
Stratifierad riskkvot^b				
HR (95 % CI)	1,30 (1,04, 1,64)		1,34 (0,95, 1,90)	
p-värde	0,021		0,095	

Patienter som erhållit trastuzumab*				
N	167	159	167	159
Antal (%) med händelse ¹	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Median (95 % CI)	6,6 (5,7, 8,3)	6,1 (5,7, 8,0)	22,7 (20,1,-)	27,3 (22,5, 33,6)
HR (95 % CI)	1,13 (0,85, 1,50)		1,18 (0,76, 1,83)	
Patienter som inte erhållit trastuzumab*				
N	104	110	104	110
Antal (%) med händelse ¹	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Median (95 % CI)	6,3 (5,6, 8,1)	10,9 (8,3, 15,0)	NE ² (14,6, -)	NE ² (21,6, -)
HR (95 % CI)	1,70 (1,15, 2,50)		1,67 (0,94, 2,96)	
CI = konfidensintervall a. PFS definierades som tiden från randomisering till det tidigaste datum för sjukdomsprogression eller död oavsett orsak, eller till dagen för censurering. b. Pike estimat av behandlingsriskkvot, <1 indikerar en lägre risk för Tyverb plus capecitabin jämfört med trastuzumab plus capecitabine. 1. PFS händelse är progredierad eller död och OS händelse är död oavsett orsak. 2. NE=median uppnåddes ej. * Post hoc analyser				

Kombinationsbehandling med Tyverb och trastuzumab

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

Progressionsfri överlevnad (PFS) var den primära målsättningen med studien, med behandlingsvar och total överlevnad (OS) som sekundära målsättningar. Median åldern var 51 år, och 13 % var 65 år eller äldre. Nittiofyra procent (94 %) var kaukasier. De flesta patienterna i båda behandlingsarmarna hade visceral sjukdom (215 [73 %] patienter totalt). Dessutom var 150 [50 %] patienter hormonreceptor negativa. En sammanfattning av effektmål och totalöverlevnadsdata redovisas i tabell 4. Resultat av subgruppsanalys baserat på en fördefinierad stratifieringsfaktor (hormonreceptorstatus) visas också i tabell 5.

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

	Lapatinib plus trastuzumab (N = 148)	Lapatinib enbart (N = 148)
Median PFS¹, veckor (95 % CI)	12,0 (8,1, 16,0)	8,1 (7,6, 9,0)
Riskkvot (95 % CI)	0,73 (0,57, 0,93)	
P värde	0,008	
Svarsfrekvens, % (95 % CI)	10,3 (5,9, 16,4)	6,9 (3,4, 12,3)
Dödsfall	105	113
Median överlevnad¹, månader (95 % CI)	14,0 (11,9, 17,2)	9,5 (7,6, 12,0)
Riskkvot (95 % CI)	0,74 (0,57, 0,97)	
P värde	0,026	

PFS = progressionsfri överlevnad; CI = konfidensintervall.

¹ Kaplan-Meier estimat

Tabell 5 Sammanfattning av PFS och OS för hormonreceptor negativa patienter

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

Kombinationsbehandling med Tyverb och letrozol

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

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

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

Hos MBC-patienter med HER2-överuttryck var den prövarfastställda progressionsfria överlevnaden (PFS) signifikant längre med letrozol plus Tyverb jämfört med letrozol plus placebo. I den HER2-negativa populationen sågs ingen fördel i PFS när letrozol plus Tyverb jämfördes med letrozol plus placebo (se tabell 6).

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

	Population med överuttryck av HER2		HER2-negativ population	
	N = 111	N = 108	N = 478	N = 474
	Tyverb 1500 mg/dag + Letrozol 2,5 mg/dag	Letrozol 2,5 mg/dag + placebo	Tyverb 1500 mg/dag + Letrozol 2,5 mg/dag	Letrozol 2,5 mg/dag + placebo
Median PFS, veckor (95 % CI)	35,4 (24,1, 39,4)	13,0 (12,0, 23,7)	59,7 (48,6, 69,7)	58,3 (47,9, 62,0)
Riskkvot	0,71 (0,53, 0,96)		0,90 (0,77, 1,05)	
P-värde	0,019		0,188	
Objektiv responsfrekvens (ORR)	27,9 %	14,8 %	32,6 %	31,6 %
Oddsquot	0,4 (0,2, 0,9)		0,9 (0,7, 1,3)	
P-värde	0,021		0,26	
Klinisk nyttokvot (CBR)	47,7 %	28,7 %	58,2 %	31,6 %
Oddsquot	0,4 (0,2, 0,8)		1,0 (0,7, 1,2)	
P-värde	0,003		0,199	
CI= konfidensintervall HER2-överuttryck = IHC 3+- och/eller FISH-positiv; HER2-negativ = IHC 0, 1+- eller 2+- och/eller FISH-negativ Klinisk nyttokvot definierades som fullständigt plus partiellt svar plus stabil sjukdom i ≥6 månader.				

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

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

	Tyverb 1 500 mg/dag + Letrozol 2,5 mg/dag N=111	Letrozol 2,5 mg/dag + placebo N=108
Förbestämd analys av OS (genomförd vid tidpunkten för PFS-analys, 3 juni 2008)		
Median uppföljning (år)	2,64	2,64
Dödsfall (%)	50 (45)	54 (50)
Risikkvot^a (95 % CI) p-värde^b	0,77 (0,52, 1,14); 0,185	
Final analys av OS (post hoc analys, 7 augusti 2013)		
Median uppföljning (år)	7,78	7,55
Dödsfall (%)	86 (77)	78 (72)
Risikkvot (95 % CI) p-värde	0,97 (0,07, 1,33), 0,848	
Medianvärden från Kaplan-Meier analyser; HR och p-värden från Cox-regressionsmodeller korrigerade för viktiga prognostiska faktorer.		
a. Estimat av behandlingsrisikkvot, <1 indikerar en lägre risk för letrozol 2,5 mg + lapatinib 1 500 mg jämfört med letrozol 2,5 mg + placebo.		
b. P-värde från Cox-regressions modell, stratifierad med avseende på sjukdomsställe och tidigare adjuvant behandling vid screening.		

Hjärtats elektrofysiologi

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

I den utvärderbara populationen (n=37) var den största genomsnittliga skillnaden i QTcF (90 % CI) 8,75 ms (4,08; 13,42), vilken observerades 10 timmar efter intag av den tredje dosen lapatinib 2000 mg. Skillnaden i QTcF översteg tröskeln om 5 ms och den övre gränsen för det 90 %-iga konfidensintervallet översteg tröskeln om 10 ms vid flera tidpunkter. Resultaten för den farmakodynamiska populationen (n=52) överensstämde med dem från den utvärderbara populationen (störst skillnad i QTcF (90 % KI) 7,91 ms (4,13; 11,68) observerades 10 timmar efter intag av den tredje dosen lapatinib 2000 mg).

Det finns ett positivt samband mellan plasmakoncentrationerna av lapatinib och $\Delta\Delta$ QTcF. Lapatinib gav en maximal genomsnittskoncentration på 3920 (3450-4460) ng/ml (geometriskt medelvärde/95% KI) som översteg det geometriska medelvärdet $C_{max,ss}$ och 95% KI som observerats efter de godkända doseringsregimerna. En ytterligare ökning av den maximala exponeringen av lapatinib kan förväntas när lapatinib tas upprepade gånger med mat (se avsnitt 4.2 och 5.2) eller samtidigt med starka CYP3A4-hämmare. När lapatinib tas i kombination med starka CYP3A4-hämmare kan QTc-intervallet förväntas förlängas med 16,1 ms (12,6-20,3 ms) vilket visas i en modellbaserad förutsägelse (se avsnitt 4.4).

Effekter av föda på lapatinibs exponering

Biotillgängligheten och därigenom plasmakoncentration av lapatinib ökar med föda, i relation till måltidens innehåll och tidpunkt. Intag av lapatinib en timme efter måltid resulterar i cirka 2-3 gånger högre systemisk exponering än jämfört med intag en timme före måltid (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Tyverb för alla grupper av den pediatrika populationen vid behandling av bröstcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den absoluta biotillgängligheten efter oral tillförsel av lapatinib är okänd, men den är ofullständig och den varierar (variationskoefficienten för AUC är cirka 70 %). Serumkoncentrationer uppträder efter en mediantid på 0,25 timmar (variationsbredd 0–1,5 timmar). Toppnivån i plasma (C_{max}) för lapatinib uppnås omkring 4 timmar efter tillförsel. En daglig dos av 1 250 mg ger ett geometriskt medelvärde (variationskoefficient) för C_{max} vid steady state på 2,43 µg/ml (76 %) och AUC-värden på 36,2 µg*h/ml (79 %).

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

Distribution

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

Metabolism

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

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

Eliminering

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för lapatinib har undersökts hos patienter med måttlig (n=8) eller svår (n=4) nedsättning av leverfunktionen (Child-Pugh-värde på 7–9 respektive över 9) och hos 8 friska patienter. Den systemiska exponeringen (AUC) för lapatinib efter en engångsdos på 100 mg ökade med cirka 56 % och 85 % hos patienter med måttlig respektive svår nedsättning av leverfunktionen. Lapatinib ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Inga effekter noterades på könskörtlarnas funktion hos han- eller honråttor, på parning eller på fertilitet vid doser på upp till 120 mg/kg/dag (hanar) respektive 180 mg/kg/dag (hanar) (8 respektive 3 gånger den förväntade humana kliniska exponeringen). Effekten på human fertilitet är okänd. Lapatinib klassificerades inte som klastogent eller mutagen efter ett antal olika analyser, bland annat avvikelstudie på kinesisk hamsterkromosom, Ames-test, avvikelstudie på human lymfocytchromosom och avvikelstudie *in vivo* av benmärgskromosomer hos råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa

Povidon (K30)

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Makrogol (400)

Polysorbat 80

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blisterförpackningar

2 år

Burkar

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tyverb tillhandahålls i blisterförpackningar eller burkar.

Blisterförpackningar

Dosering för kombinationen Tyverb/capecitabin

Varje förpackning med Tyverb innehåller 70 filmdragerade tabletter i blisterkartor (polyamid/aluminium/polyvinylklorid/aluminium) med 10 tabletter i varje. Varje karta är perforerad längs mittlinjen för att kartan ska kunna delas upp i dagliga doser om 5 tabletter.

En multiförpackning innehåller 140 (två förpackningar om 70) filmdragerade tabletter.

Dosering för kombinationen Tyverb/aromatashämmare

Varje förpackning med Tyverb innehåller 84 filmdragerade tabletter i blisterkartor (polyamid/aluminium/polyvinylklorid/aluminium) med 12 tabletter i varje. Varje karta är perforerad längs mittlinjen för att kartan ska kunna delas upp i dagliga doser om 6 tabletter.

Burkar

Tyverb tillhandahålls även i burkar av högdensitetspolyeten (HDPE) med ett barnsäkert polypropylenlock och innehåller 70, 84, 105 eller 140 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/440/001-007

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 10 juni 2008

Datum för den senaste förnyelsen: 17 februari 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in:

- På begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- När riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG (14 DAGAR, ENKELFÖRPACKNING)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Tyverb 250 mg filmdragerade tabletter
lapatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller lapatinibditosylatmonohydrat motsvarande 250 mg lapatinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

70 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

tyverb 250 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG (28 DAGAR, MULTIFÖRPACKNING)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tyverb 250 mg filmdragerade tabletter
lapatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller lapatinibditosylatmonohydrat motsvarande 250 mg lapatinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

140 filmdragerade tabletter
Multiförpackning: 140 (2 förpackningar innehållande 70) filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/440/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

tyverb 250 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG (14 DAGAR, DEL AV 28-DAGARS MULTIFÖRPACKNING utan blue box information)

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Tyverb 250 mg filmdragerade tabletter
lapatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller lapatinibditosylatmonohydrat motsvarande 250 mg lapatinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

70 filmdragerade tabletter

Ingår i en multiförpackning, kan inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/440/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

tyverb 250 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tyverb 250 mg tabletter
lapatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTERKARTONG OCH BURKETIKETT

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Tyverb 250 mg filmdragerade tabletter
lapatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller lapatinibditosylatmonohydrat motsvarande 250 mg lapatinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

70 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter
105 filmdragerade tabletter
140 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

tyverb 250 mg [enbart kartong]

17. UNIK IDENTITETSBECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

[enbart kartong]

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

[enbart kartong]

PC:
SN:
NN:

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Tyverb 250 mg filmdragerade tabletter lapatinib

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel eftersom den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får några biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Tyverb är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Tyverb
3. Hur du tar Tyverb
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tyverb ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Tyverb är och vad det används för

Tyverb används för att behandla vissa typer av bröstcancer (som överuttrycker *HER2*) som har spridit sig utanför den ursprungliga tumören eller till andra organ (*framskriden* eller *metastatisk* bröstcancer). Det kan bromsa eller hindra cancercellers tillväxt, eller döda dem.

Tyverb ordinerar för att tas i kombination med ett annat läkemedel mot cancer.

Tyverb ordinerar i **kombination med capecitabin** till patienter som har fått behandling för framskriden eller metastatisk bröstcancer tidigare. Den tidigare behandlingen av metastatisk bröstcancer måste ha inkluderat trastuzumab.

Tyverb ordinerar i **kombination med trastuzumab** till patienter som har hormonreceptornegativ metastatisk bröstcancer och som tidigare har givits andra behandlingar för framskriden eller metastatisk bröstcancer.

Tyverb ordinerar i **kombination med en aromatashämmare** till patienter med hormonkänslig metastatisk bröstcancer (bröstcancer som mera sannolikt kommer att växa i närvaro av hormoner), vilka för närvarande inte är avsedda att få kemoterapi.

Information om dessa läkemedel återfinns i separata bipacksedlar. **Fråga din läkare** efter information om dessa andra läkemedel.

2. Vad du behöver veta innan du tar Tyverb

Ta inte Tyverb

- om du är allergisk mot lapatinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Var särskilt försiktig med Tyverb

Din läkare kontrollerar att ditt hjärta fungerar normalt före och under behandlingen med Tyverb.

Berätta för din läkare om du har några hjärtproblem, innan du börjar ta Tyverb.

Innan du börjar ta Tyverb behöver din läkare också få veta:

- om du har lungsjukdom
- om du har inflammation i lungan
- om du har **några leverbesvär**
- om du har **några njurbesvär**
- om du har diarré (se avsnitt 4).

Din läkare kommer att göra tester för att kontrollera att din lever fungerar normalt före och under din behandling med Tyverb.

Berätta för din läkare om något av detta passar in på dig.

Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner har observerats med Tyverb. Symtomen kan omfatta hudutslag, blåsor och hudfjällning.

Berätta för din läkare så snart som möjligt om du får något av dessa symtom.

Andra läkemedel och Tyverb

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta inkluderar naturmedel och andra receptfria läkemedel som du köpt.

Det är särskilt viktigt att din läkare får veta om du tar eller nyligen har tagit något av följande läkemedel. Vissa läkemedel kan påverka hur Tyverb verkar, eller Tyverb kan påverka hur andra läkemedel verkar. Till dessa läkemedel hör vissa läkemedel i följande grupper:

- johannesört – ett naturläkemedel för behandling av **nedstämdhet**
- erytromycin, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, rifabutin, rifampicin, telitromycin – läkemedel för behandling av **infektioner**
- ciklosporin – ett läkemedel som används för att **sätta ner immunförsvaret**, t.ex. efter organtransplantationer
- ritonavir, sakvinavir – läkemedel för behandling av **hivinfektion**
- fenytoin, karbamazepin – läkemedel mot **krampanfall**
- cisaprid – ett läkemedel mot vissa **matsmältningsbesvär**
- pimoqid – ett läkemedel mot vissa **psykiska sjukdomar**
- kinidin, digoxin – läkemedel mot vissa **hjärtbesvär**
- repaglinid – ett läkemedel för behandling av **diabetes**
- verapamil – ett läkemedel för behandling av **högt blodtryck** eller **kärlkramp** (*angina*)
- nefazodon – ett läkemedel för behandling av **nedstämdhet**
- topotekan, paklitaxel, irinotekan, docetaxel – läkemedel mot vissa typer av **cancer**
- rosuvastatin – ett läkemedel mot **höga kolesterolvärden**
- läkemedel som minskar surhetsgraden i magen (för behandling av **magsår** eller **matsmältningsbesvär**).

Berätta för din läkare om du tar eller nyligen har tagit några av dessa.

Din läkare går igenom de läkemedel du tar för att kontrollera att du inte tar något som inte får kombineras med Tyverb. Din läkare informerar dig sedan om eventuella alternativ.

Tyverb med mat och dryck

Drick inte grapefruktjuice medan du behandlas med Tyverb. Det kan påverka läkemedlets funktion.

Graviditet och amning

Effekten av Tyverb under graviditet är inte klarlagd. Du ska inte använda Tyverb om du är gravid, om inte din läkare uttryckligen rekommenderar detta.

- **Berätta för din läkare om du är gravid** eller planerar en graviditet.
- **Använd ett säkert preventivmedel** så att du inte blir gravid medan du tar Tyverb och under minst 5 dagar efter den sista dosen.
- **Berätta för din läkare om du blir gravid** under behandlingen med Tyverb.

Det är inte känt om Tyverb går över i bröstmjölken. Amma inte medan du tar Tyverb och under minst 5 dagar efter den sista dosen.

- **Berätta för din läkare om du ammar** eller planerar att amma.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar Tyverb om du är osäker.

Körförmåga och användning av maskiner

Du är själv ansvarig för att avgöra om du är i kondition att framföra motorfordon eller utföra arbete som kräver skärpt uppmärksamhet. På grund av de möjliga biverkningarna av Tyverb kan det hända att din förmåga att köra bil eller använda maskiner kan påverkas. Dessa biverkningar beskrivs i avsnitt 4 "Eventuella biverkningar".

3. Hur du tar Tyverb

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Läkaren bestämmer rätt dos av Tyverb beroende på den typ av bröstcancer som behandlas.

Om du har ordinerats Tyverb i **kombination med capecitabin** är den vanliga dosen **5 Tyverb-tabletter om dagen** som en engångsdos.

Om du har ordinerats Tyverb i **kombination med trastuzumab** är den vanliga dosen **4 Tyverb-tabletter om dagen** som en engångsdos.

Om du har ordinerats Tyverb i **kombination med en aromatashämmare** är den vanliga dosen **6 Tyverb-tabletter om dagen** som en engångsdos.

Ta den ordinerade dosen varje dag så länge din läkare säger att du ska göra det.

Din läkare kommer att förklara hur du ska dosera ditt andra läkemedel mot cancer och hur du ska ta det.

Intag av tabletterna

- **Svälj tabletterna hela med vatten**, en i taget, vid samma tidpunkt varje dag.
- **Ta Tyverb antingen minst en timme före eller minst en timme efter måltid.** Ta Tyverb vid samma tidpunkt i förhållande till måltid varje dag – till exempel kan du alltid ta din tablett en timme före frukost.

Medan du tar Tyverb

- Beroende på vilka biverkningar du upplever kan din läkare bestämma att du ska sänka dosen eller tillfälligt avbryta behandlingen.
- Din läkare kommer också att utföra tester för att kontrollera ditt hjärta och din leverfunktion före och under behandlingen med Tyverb.

Om du har tagit för stor mängd av Tyverb

Kontakta omedelbart läkare eller apotekspersonal. Visa om möjligt upp förpackningen.

Om du har glömt att ta Tyverb

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta bara nästa dos enligt schemat.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

En svår allergisk reaktion är en sällsynt biverkan (kan drabba upp till 1 på 1000 personer) och kan utvecklas snabbt.

Symtom kan inkludera:

- hudutslag (inklusive kliande och upphöjda utslag)
- ovanligt väsande/pipande andning eller svårigheter att andas
- svullna ögonlock, läppar eller svullen tunga
- smärta i muskler eller leder
- kollaps eller tillfällig medvetandeförlust.

Berätta omedelbart för din läkare om du får något av dessa symtom. Ta inga fler tabletter.

Mycket vanliga biverkningar (kan drabba fler än 1 av 10 personer):

- diarré (som kan leda till uttorkning och mer allvarliga komplikationer)
Berätta omedelbart för din läkare vid första tecken på diarré (lös avföring), eftersom det är viktigt att detta behandlas omedelbart. Berätta också omedelbart om din diarré blir värre. Det finns fler råd om hur du minskar risken för diarré i slutet av avsnitt 4.
- utslag, torr hud, klåda.
Berätta för din läkare om du får hudutslag. Det finns fler råd om hur du minskar risken för hudutslag i slutet av avsnitt 4.

Övriga mycket vanliga biverkningar

- aptitlöshet
- illamående
- kräkningar
- trötthet, svaghet
- matsmältningsbesvär
- förstoppning
- ömhet/sår i munnen
- magont
- sömnsvårigheter
- ryggvärk
- ont i händer och fötter
- ledvärk
- en reaktion i huden på handflator eller fotsulor (som pirningar, domningar, smärtor, svullnad eller rodnad)
- hosta, andfåddhet
- huvudvärk
- näsblödningar
- värmevallningar
- ovanligt håravfall eller tunt hår.

Berätta för din läkare om någon av dessa biverkningar blir svår eller besvärande.

Vanliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 10 personer):

- en påverkan på hur ditt hjärta arbetar
I de flesta fall kommer denna påverkan på ditt hjärta inte att ge några symtom. Om du ändå upplever symtom som är kopplade till denna biverkan så inkluderar dessa troligtvis oregelbundna hjärtslag och andfåddhet.
- leverproblem som kan orsaka klåda, gul missfärgning av ögon eller hud (*gulsot*) eller mörk urin eller smärta eller obehag i högra övre delen av magen.
- nagelbesvär – såsom en ömmande infektion och svullnad av nagelbanden.

Berätta för din läkare om du får något av dessa symtom.

Mindre vanliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 100 personer):

- behandlingsutlöst lunginflammation, som kan medföra andfåddhet eller hosta.
Berätta omedelbart för din läkare om du känner av något sådant symtom.

Andra mindre vanliga biverkningar är:

- blodvärden som indikerar leverpåverkan (normalt lätt och övergående).

Sällsynta biverkningar (kan drabba upp till 1 av 1000 personer):

- svåra allergiska reaktioner (*se början av avsnitt 4*).

Frekvensen av vissa biverkningar är inte känd (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- oregelbunden hjärtrytm (förändring i den elektriska aktiviteten i hjärtat)
- allvarlig hudreaktion som kan omfatta: hudutslag, hudrodnad, blåsor på läppar, ögon eller mun, fjällande hud, feber eller någon kombination av dessa
- pulmonell arteriell hypertension (ökat blodtryck i lungornas artärer (blodkärl))

Om du får någon annan biverkning

Kontakta läkare eller apotekspersonal om du märker några biverkningar som inte nämnts ovan.

Minska risken för diarré och hudutslag

Tyverb kan orsaka svår diarré

Om du drabbas av diarré när du tar Tyverb:

- drick mycket vätska (8 till 10 glas om dagen), t.ex. vatten, sportdrycker eller andra klara vätskor
- ät mat med lågt fettinnehåll och högt proteininnehåll i stället för fet eller kryddad mat
- ät kokta grönsaker i stället för råa grönsaker och skala frukt innan du äter den
- undvik mjölk och mjölkprodukter (även glass)
- undvik örtbaserade kosttillskott (vissa kan orsaka diarré).

Berätta för din läkare om diarrén håller i sig.

Tyverb kan orsaka hudutslag

Din läkare kontrollerar din hud före och under behandlingen.

Sköt känslig hud så här:

- tvätta med rengöringsmedel som inte innehåller tvål
- använd oparfymerade, hypoallergena skönhetsprodukter
- använd solskyddsmedel (solskyddsfaktor [SPF] 30 eller högre).

Berätta för din läkare om du får hudutslag.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Tyverb ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blistret eller burken och kartongen.

Förvaras vid högst 30 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen i Tyverb är lapatinib. Varje filmdragerad tablett innehåller lapatinibditosylatmonohydrat motsvarande 250 mg lapatinib.
- Övriga innehållsämnen är: mikrokristallin cellulosa, povidon (K30), natriumstärkelseglykolat (typ A), magnesiumstearat, hypromellos, titandioxid (E171), makrogol (400), polysorbat 80, gul järnoxid (E172) och röd järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tyverb filmdragerade tabletter är ovala, bikonvexa, gula filmdragerade tabletter, märkta med ”GS XJG” på ena sidan.

Tyverb tillhandahålls i blisterförpackningar eller burkar:

Blisterförpackningar

Varje förpackning med Tyverb innehåller 70 eller 84 tabletter i blisterkartor med aluminiumfolie, med 10 eller 12 tabletter i varje. Varje karta är perforerad längs mittlinjen och kan delas i två blisterkartor med 5 eller 6 tabletter i varje, beroende på förpackningsstorlek.

Tyverb finns också i en multiförpackning med 140 tabletter, bestående av 2 förpackningar med vardera 70 tabletter.

Burkar

Tyverb tillhandahålls även i plastburkar som innehåller 70, 84, 105 eller 140 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA "Novartis Baltics"
Tel: +371 67 887 070

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.