

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TYKERB 250 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Lapatinib 250 mg

(Her film kaplı tablet 250 mg lapatinibe eşdeğer 405 mg lapatinib ditosilat monohidrat içerir)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Kaplı Tablet.

Bir tarafında GS XJG baskısı bulunan, oval, bikonveks sarı renkli, film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

TYKERB'in, daha önce antrasiklin, taksan ve trastuzumab ile tedavi görmüş ve halen progresyon gösteren, c-erb B2 immünohistokimya testi sonucu 3+ veya FISH + olan metastatik meme kanserli hastaların tedavisinde kapesitabin ile kombine olarak kullanımı endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

TYKERB, kapesitabinle kombine edilerek alınır.

Önerilen TYKERB dozu, aralıksız olarak günde birer kez 1250 mg'dır (5 tablet).

Önerilen kapesitabin dozu, 21 günlük siklusun 1 – 14. günleri boyunca, 12 saatlik aralarla 2 dozda alınan günde 2000 mg/m²'dir (bkz. Bölüm 5.1). Kapesitabin, yemek sırasında ya da yemekten sonraki 30 dakika içinde alınmalıdır.

Unutulan dozların yerine başka doz alınmamalı ve tedaviye ertesi gün için planlanan doz alınarak devam edilmelidir (bkz. Bölüm 4.9).

Kapesitabinin herhangi bir doz değişikliği, kontrendikasyon ve güvenlilik bilgisi dahil pozolojisine ilişkin önemli bilgiler için kendi Kısa Ürün Bilgisine başvurulmalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Doz ertelenmesi ve doz azaltılması

Kardiyak olaylar

NCI CTCAE'ye (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) göre derecesi 3 veya daha büyük olacak şekilde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) azalması ile ilgili belirtileri olan hastalarda veya LVEF düşüşünün normal alt sınırın altına inmesi ile ilişkili belirtileri olan hastalarda TYKERB tedavisi durdurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Aradan en az 2 hafta geçtikten sonra LVEF normale dönerse ve belirtiler ortadan kalkarsa TYKERB tedavisine daha düşük dozla (günde 1250 mg'dan 1000 mg'a azaltılmış) tekrar başlanabilir.

İnterstisyel akciğer hastalığı/pnömoni

NCI CTCAE'ye göre derecesi 3 veya daha yüksek interstisyel akciğer hastalığı/pnömoniye işaret eden pulmoner belirtisi olan hastalarda, TYKERB tedavisine devam edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Diyare

Lapatinib tedavisi NCI CTCAE derece 3 ya da komplikasyonlu (orta-şiddetli abdominal kramplar, NCI CTCAE \geq derece 2 bulantı ya da kusma, performans durumunda azalma, ateş, sepsis, nötropeni, açık kanama ya da dehidratasyon) derece 1 ya da 2 diyaresi olan hastalarda kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). Diyare derece \leq 1 olduğunda lapatinib daha düşük dozda (günde 1000 mg yerine 750 mg; günde 1250 mg yerine 1000 mg; günde 1500 mg yerine 1250 mg) yeniden başlanabilir. Lapatinib tedavisi NCI CTCAE derece 4 diyaresi olan hastalarda kalıcı olarak kesilmelidir.

Diğer toksisiteler

Hastada NCI CTCAE'ye göre derece 2 veya daha yüksek toksisite geliştiğinde, TYKERB tedavisinin durdurulması veya tedaviye ara verilmesi düşünülebilir. Toksikite derece 1'e indiğinde veya daha azaldığında tedaviye günde 1250 mg'lık standart dozla tekrar başlanabilir. Toksikite tekrar olursa, TYKERB tedavisine daha düşük dozla tekrar (günde 1250 mg'dan 1000 mg'a azaltılmış) başlanmalıdır.

Uygulama şekli:

TYKERB tedavisine yalnızca, anti kanser ilaçlarının uygulanmasında deneyimli bir hekim tarafından başlanmalıdır.

Günlük TYKERB dozu bölünerek alınmamalıdır. TYKERB, yemekten en az 1 saat önce veya en az bir saat sonra alınmalıdır. Hastadaki değişkenliği en aza indirmek için, TYKERB uygulaması, örneğin her zaman yemekten bir saat önce alınacak şekilde, gıda alımına göre standartlaştırılmalıdır (Emilim bilgileri için bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2)

Unutulan dozların yerine başka doz alınmamalı ve tedaviye bir sonraki planlı günlük doz ile devam edilmelidir (bkz. Bölüm 4.9).

Kapesitabinin herhangi bir doz değişikliği, kontrendikasyon ve güvenlilik bilgisi dahil pozolojisine ilişkin önemli bilgiler için kendi Kısa Ürün Bilgisine başvurulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Bu popülasyonda TYKERB deneyimi olmadığından ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunması önerilir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer fonksiyonundaki değişiklikler şiddetliyse TYKERB kesilmelidir ve hastalar tekrar tedavi edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.4). Artan ilaç maruziyeti nedeniyle TYKERB, karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli uygulanmalıdır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerisi yapmak için yeterli veri mevcut değildir (bkz. Bölüm 5.2)

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuklarda TYKERB'ün güvenlilik ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri hastalarda TYKERB/ kapesitabin kullanımıyla ilgili veriler sınırlıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

TYKERB, lapatinib veya ilacın bileşenlerinden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.8).

TYKERB'in kapesitabin ile kombine edilerek kullanıldığı durumlarda görülebilecek kontrendikasyon ve güvenlik bilgileri için lütfen kapesitabinin Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Veriler, kemoterapi ile kombinasyon halinde verilen TYKERB'in, kemoterapi ile kombinasyon halinde verilen trastuzumabdan daha az etkili olduğunu göstermiştir.

Pazarlama sonrası nadiren ciddi keratit ve ülseratif keratit vakaları raporlanmıştır. Göz enflamasyonu, lakrimasyon, ışığa hassasiyet, bulanık görme, gözde ağrı ve/veya kızarıklık gibi akut ya da kötüleşen keratit oluşumuna işaret eden semptomların görülmesi halinde derhal göz hekimine başvurulmalıdır.

Eğer ülseratif keratit teşhis edilmişse, lapatinib tedavisi kesilmelidir. Eğer keratit teşhis edilmişse tedaviye devam edilmesinin yarar-risk değerlendirmesi dikkatlice yapılmalıdır.

Lapatinib, keratit, ülseratif keratit ve ciddi göz kuruluğu öyküsü olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Kontakt lens, keratit ve ülserasyon için risk faktörüdür.

Kardiyak toksisite

Lapatinib, LVEF düşüşleri bildirimleri ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Lapatinib, semptomatik kalp yetmezliği olan hastalarda henüz değerlendirilmemiştir. Eğer TYKERB, sol ventrikül fonksiyonunu bozabilecek durumların (potansiyel kardiyotoksik tıbbi ürünlerin bir arada uygulanması dahil) söz konusu olduğu hastalara uygulanacaksa dikkatli olunmalıdır. Hastanın tedavi başlangıcındaki LVEF değerinin normal sınırlar dahilinde olduğundan emin olmak için TYKERB ile tedavi başlamadan önce tüm hastalarda LVEF dahil kalp fonksiyonu değerlendirmesi gerçekleştirilmelidir.

LVEF değerinin kabul edilemez bir düzeye düşmediğinden emin olmak için TYKERB tedavisi süresince LVEF'in değerlendirmesine devam edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2). Bazı olgularda LVEF düşüşü şiddetli olabilir ve kalp yetmezliğine yol açabilir. Ölümle sonuçlanan vakalar bildirilmiştir fakat ölümlerin nedensellik bağlantısı kesin değildir. Lapatinib klinik geliştirme programına dahil çalışmalarda LVEF düşüşlerini de içeren kardiyak olaylar hastaların yaklaşık %1'inde bildirilmiştir. Semptomatik LVEF düşüşleri, lapatinib alan hastaların yaklaşık %0,3'ünde gözlenmiştir. Diğer yandan pivot çalışmada, lapatinib metastatik hastalıkta trastuzumab ile kombinasyon halinde uygulandığında (%7), tek başına lapatinib kolu karşısında (%2) LVEF düşüşleri dahil kardiyak olayların insidansı daha yüksek olmuştur. Bu çalışmada gözlenen kardiyak olaylar yapı ve şiddet bakımından lapatinib ile önceden gözlenen olaylar ile benzer bulunmuştur.

İleri evre solid tümörleri olan gönüllülerde özel bir plasebo kontrollü çapraz geçiş çalışmasında konsantrasyona bağımlı QTc aralığı artışı gösterilmiştir.

TYKERB QTc uzaması ile sonuçlanabilecek rahatsızlıkları (hipokalemi, hipomagnezemi, konjenital uzun QT sendromu dahil) olan, QT uzamasına neden olduğu bilinen diğer tıbbi ürünlerin birlikte uygulandığı veya güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin birlikte uygulanması gibi lapatinibe maruziyeti artıran rahatsızlıkları olan hastalara uygulanırsa dikkat gösterilmelidir. Hipokalemi veya hipomagnezemi tedavi öncesinde düzeltilmelidir. TYKERB tedavisi başlatılmadan önce ve başlatıldıktan bir ila iki hafta sonra QT ölçümü yapılan elektrokardiyogramlar çekilmelidir. Klinik açıdan gerekli olduğunda, örneğin, QT'yi etkileyebilecek ya da lapatinib ile etkileşime girebilecek eşzamanlı tedavinin başlatılmasından sonra da EKG ölçümü düşünülmelidir.

İnterstisyel akciğer hastalığı ve pnömoni

Lapatinib, interstisyel akciğer hastalığı ve pnömoni dahil pulmoner toksisite bildirimleri ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar pulmoner toksisite belirtileri (dispne, öksürük, ateş) açısından izlenmeli ve NCI CTCAE derece 3 veya üzeri semptomlar yaşayan hastalarda tedavi kesilmelidir. Pulmoner toksisite şiddetli olabilir ve solunum yetmezliğine yol açabilir. Ölümle sonuçlanan vakalar bildirilmiştir fakat ölümlerin nedensellik bağlantısı kesin değildir.

Hepatotoksisite

TYKERB kullanımı ile hepatotoksisite görülmüştür ve nadir durumlarda ölümcül olabilir. Hepatotoksisite, tedavi başladıktan sonraki günler ila aylar içinde görülebilir. Tedaviye başlanırken hastalara hepatotoksisite potansiyeli konusunda bilgi verilmelidir. Tedavi başlatılmadan önce ve sonrasında ayda bir ya da klinik durum gerektirdikçe karaciğer fonksiyonu (transaminazlar, bilirubin ve alkalın fosfataz) izlenmelidir. Eğer karaciğer fonksiyonundaki değişiklikler şiddetli ise TYKERB uygulaması sonlandırılmalıdır ve bu hastalara tekrar tedavi uygulanmamalıdır. DQA1*02:01 ve DRB1*07:01 HLA alellerini taşıyan hastalarda TYKERB ile ilişkili hepatotoksisite riski daha yüksektir. TYKERB monoterapisine yönelik büyük, randomize bir klinik çalışmada (n=1194), tedavinin 1. yılında ağır karaciğer hasarının (ALT değeri normalin üst sınırının >5 katı, NCI CTCAE derece 3) kümülatif sıklığı toplamda %2,8 olmuştur. DQA1*02:01 ve DRB1*07:01 alel taşıyıcılarında kümülatif sıklık %10,3 ve bu alelleri taşımayan kişilerde %0,5 bulunmuştur. HLA risk alelleri taşıyıcılığı Beyaz, Asyalı, Afrikalı ve Hispanik popülasyonlarda yaygın (%15-%25), Japon popülasyonlarda ise daha düşüktür (%1).

TYKERB, orta şiddetli veya ağır karaciğer bozukluğu olan hastalara reçete ediliyorsa dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

TYKERB, ağır böbrek bozukluğu olan hastalara reçete ediliyorsa dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

İshal

TYKERB tedavisi ile şiddetli ishal dahil ishal bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Dehidratasyon, böbrek yetmezliği, nötropeni ve/veya elektrolit dengesizlikleri eşlik ettiği takdirde ishal yaşamı tehdit edici potansiyele sahip olabilir ve ölümle sonuçlanan vakalar bildirilmiştir. İshal genellikle TYKERB tedavisinin başlarında görülür, ishali olan hastaların neredeyse yarısı ishali ilk 6 gün içinde yaşar. Bu durum genellikle 4-5 gün sürer. TYKERB kaynaklı ishal genellikle düşük derecedir, NCI CTCAE derece 3 ve 4 ishal hastaların sırasıyla <%10 ve <%1'inde görülür. Tedavi sırasındaki değişikliklerin saptanmasına olanak tanımak ve ishal bakımından riski daha yüksek hastaların belirlenebilmesine yardımcı olmak için tedavinin başlangıcında hastaların bağırsak paterni ve diğer her tür semptom (örn. ateş, kramplı ağrı, bulantı, kusma, sersemlik ve susuzluk) tespit edilmelidir. Hastalara, bağırsak paternlerindeki herhangi bir değişikliği vakit geçirmeden bildirmeleri söylenmelidir. Şiddetli olma potansiyeli bulunan ishal vakalarında nötrofil sayımlarının ve vücut ısısının ölçülmesi düşünülmelidir. Anti-diyare tıbbi ürünleri ile ishalin proaktif kontrolü önemlidir. Ağır ishal vakaları oral veya intravenöz elektrolitlerin ve sıvıların uygulanmasını, florokinolonlar gibi antibiyotiklerin kullanımını (özellikle ishal 24 saatten fazla sürerse, ateş veya derece 3 veya 4 nötropeni varsa) ve TYKERB tedavisine ara veya son verilmesini gerektirebilir (bkz. Bölüm 4.2 -Doz ertelenmesi ve doz azaltılması-Diyare).

Ciddi kutanöz reaksiyonlar

TYKERB ile ciddi kutanöz reaksiyonlar bildirilmiştir. Eğer eritema multiforme veya Stevens-Johnson sendromu ya da toksik epidermal nekroliz (örn. sıklıkla kabarcıkların ve mukozal lezyonların eşlik ettiği progresif deri döküntüsü) gibi yaşamı tehdit edici reaksiyonlardan şüphe ediliyorsa, TYKERB ile tedavi kesilir.

CYP3A4 inhibitörleri veya indükleyicileri ile eşzamanlı tedavi

Lapatinib maruziyetinde azalma riski nedeniyle CYP3A4 indükleyicileri ile eşzamanlı tedaviden kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Lapatinib maruziyetinde artış riski nedeniyle CYP3A4'ün güçlü inhibitörleri ile eşzamanlı tedaviden kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

TYKERB ile tedavi sırasında greyfurt suyundan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

TYKERB'in dar terapötik pencereye sahip olup CYP3A4 ve/veya CYP2C8 substratları olan ve oral uygulanan tıbbi ürünlerle bir arada uygulanmasından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Lapatinibin çözünürlüğü ve emilimi azalabileceğinden, gastrik pH değerini artırdığı bilinen maddeler ile eşzamanlı tedaviden kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin lapatinib üzerindeki etkisi

Lapatinib ağırlıklı olarak CYP3A tarafından metabolize edilir (bkz. Bölüm 5.2).

Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol ile 7 gün süreyle 200 mg dozunda tedavi edilen sağlıklı gönüllülerde lapatinibe (100 mg/gün) sistemik maruziyet yaklaşık 3,6 kat artmış ve yarılanma ömrü 1,7 kat artmıştır. TYKERB'in güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn. ritonavir, sakuinavir, telitromisin, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, nefazodon) ile bir arada uygulanmasından kaçınılmalıdır. TYKERB'in orta dereceli CYP3A4 inhibitörleri ile bir arada uygulanması dikkatle yapılmalıdır ve klinik advers reaksiyonlar dikkatle izlenmelidir.

Bir CYP3A4 indükleyicisi olan karbamazepini 3 gün süreyle günde iki kez 100 mg ve 17 gün süreyle günde iki kez 200 mg dozlarında alan sağlıklı gönüllülerde lapatinibe sistemik maruziyette %72 azalma olmuştur. TYKERB'in bilinen CYP3A4 indükleyicileri (örn. rifampisin, rifabutin, karbamazepin, fenitoin veya Hypericum perforatum [Sarı kantaron]) ile bir arada uygulamasından kaçınılmalıdır.

Lapatinib, Pgp ve BCRP taşıyıcı proteinlerinin bir substratıdır. Bu proteinlerin inhibitörleri (ketokonazol, itrakonazol, kinidin, verapamil, siklosporin, eritromisin) ve indükleyicileri (rifampisin, Sarı kantaron), lapatinib maruziyetini ve/veya dağılımını değiştirebilir (bkz. Bölüm 5.2).

Lapatinibin çözünürlüğü pH değerine bağlıdır. Lapatinibin çözünürlüğü ve emilimi azalabileceğinden, gastrik pH değerini artırdığı bilinen maddeler ile eşzamanlı tedaviden kaçınılmalıdır. Bir proton pompa inhibitörü (esomeprazol) ile ön tedavi, lapatinib maruziyetini ortalama %27 azaltmıştır (aralık: %6 ila %49). Bu etki, yaklaşık 40 ila 60 yaştan itibaren artan yaşla birlikte azalmaktadır.

Lapatinibin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri

Lapatinib, klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda CYP3A4'ü in vitro koşullarda inhibe eder. TYKERB'in oral yolla verilen midazolam ile bir arada uygulanması, midazolamın EAA değerinde yaklaşık %45'lik bir artış ile sonuçlanmıştır. Midazolam intravenöz uygulandığında ise EAA değerinde klinik anlama sahip bir artış olmamıştır. TYKERB'in dar terapötik pencereye sahip olup CYP3A4 substratları olan ve oral uygulanan tıbbi ürünlerle (örn. sisaprid, pimozid ve kinidin) bir arada uygulanmasından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Lapatinib klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda CYP2C8'i in vitro koşullarda inhibe eder. TYKERB'in dar terapötik pencereye sahip olup CYP2C8 substratları olan tıbbi ürünlerle (örn. repaglinid) bir arada uygulanmasından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Lapatinibin intravenöz paklitaksel ile bir arada uygulanması, lapatinibin CYP2C8 ve/veya Pgp inhibisyonu nedeniyle paklitaksel maruziyetini %23 artırmıştır. Klinik çalışmalarda bu kombinasyon ile ishal ve nötropeninin insidansında ve şiddetinde bir artış gözlenmiştir. Lapatinib eğer paklitaksel ile bir arada uygulanacaksa dikkatli olunması önerilir.

Lapatinibin intravenöz verilen doketaksel ile bir arada uygulanması, iki maddenin de EAA ya da Cmaks değerini önemli ölçüde değiştirmemiştir. Diğer yandan doketaksel kaynaklı nötropeni daha sık görülmüştür.

TYKERB'in irinotekan (FOLFIRI rejimi çerçevesinde uygulandığında) ile bir arada uygulanması, irinotekanın aktif metaboliti SN-38'in EAA değerinde yaklaşık %40'lık bir artış ile sonuçlanmıştır. Bu etkileşimin mekanizması net olarak bilinmemektedir fakat bir veya daha fazla taşıyıcı proteinin lapatinib tarafından inhibisyonuna bağlı olduğu varsayılmaktadır. Eğer TYKERB irinotekan ile birlikte uygulanacaksa advers reaksiyonlar dikkatle izlenmelidir ve irinotekan dozunda bir azaltma düşünülmelidir.

Lapatinib, klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda taşıyıcı protein Pgp'yi in vitro koşullarda inhibe eder. Lapatinibin oral verilen digoksin ile bir arada uygulanması, digoksinin EAA değerinde yaklaşık %80'lik bir artış ile sonuçlanmıştır. Lapatinib dozlarının, dar terapötik pencereye sahip Pgp substratı olan tıbbi ürünlerle bir arada verilmesi sırasında dikkatli olunmalıdır ve Pgp substratının dozunda azaltma düşünülmelidir.

Lapatinib, in vitro koşullarda BCRP ve OATP1B1 taşıyıcı proteinlerini inhibe eder. Bunun klinikteki önemi değerlendirilmemiştir. Lapatinibin, BCRP (örn. topotekan) ve OATP1B1 (örn. rosuvastatin) substratlarının farmakokinetiğini etkileme olasılığı dışlanamamaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

TYKERB'in kapesitabin, letrozol veya trastuzumab ile bir arada uygulanması, bu tıbbi ürünlerin (veya kapesitabin metabolitlerinin) ya da lapatinibin farmakokinetiğini anlamlı ölçüde etkilememiştir.

Yiyecek ve içecek ile etkileşimler

Lapatinibin biyoyararlanımı, öğünün örneğin yağ içeriğine bağlı olarak, yiyecek ile birlikte yaklaşık 4 kat artmıştır. Ayrıca, yiyeceğin tipine bağlı olarak, lapatinib yiyeceklerden 1 saat sonra alındığında, günün ilk öğününden 1 saat öncesi ile karşılaştırıldığında biyoyararlanım yaklaşık 2-3 kat daha fazladır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Greylfurt suyu bağırsak duvarında CYP3A4'ü inhibe edebilir ve lapatinibin biyoyararlanımını artırabilir ve bu nedenle TYKERB ile tedavi sırasında kaçınılması gerekir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi D.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda gerekli doğum kontrolünü kullanmaları, TYKERB tedavisi sırasında ve ilacın son dozunu takiben en az 5 gün boyunca gebe kalmamaları tavsiye edilmelidir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda TYKERB kullanımına dair yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvanlarla yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

TYKERB'ün gebelik ve/veya fetus/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

TYKERB, kesin olarak gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

TYKERB'ün emzirme döneminde güvenli kullanımı belirlenmemiştir. Lapatinibin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Sıçanlarda, anne sütü ile lapatinibe maruz kalan yavrularda büyüme geriliği gözlenmiştir. TYKERB ile tedavi sırasında ve ilacın son dozunu takiben en az 5 gün boyunca kadınlar emzirmeyi kesmelidir.

Üreme yeteneği (fertilite)

TYKERB'in kadınların üreme yeteneği üzerindeki etkileri ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Lapatinib farmakolojisine bakıldığında, bu gibi aktiviteler üzerinde zararlı etkilerin görülmesi beklenmez. Hastanın karar verme, motor ve kognitif beceri yeteneği değerlendirilirken hastanın klinik durumu ve TYKERB'in advers olay profili göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Çeşitli kanserlerin tedavisinde monoterapi ya da diğer kemoterapilerle kombinasyon şeklinde kullanılan TYKERB'in güvenliliği, 198'i TYKERB'ü kapesitabinle birlikte alan hastalar olmak üzere 20000'den fazla hasta üzerinde değerlendirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

TYKERB ile tedavi esnasına görülen en yaygın advers reaksiyonlar (>%25) gastrointestinal vakalar (ishal, bulantı ve kusma gibi) ve döküntü olmuştur. TYKERB kapesitabin ile kombinasyon halinde verildiğinde palmar-plantar eritrodisestezi (PPE) da yaygın (>%25) görülmüştür. Tek başına kapesitabin ve TYKERB+kapesitabin tedavi kollarında PPE insidansı benzer bulunmuştur. Kapesitabin ile kombinasyon halinde TYKERB kullanımında tedavinin sonlandırılmasına sebebiyet veren en yaygın görülen advers reaksiyon ishal olmuştur.

Advers olay sıklığı: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10,000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) şeklinde değerlendirilmiştir.

İstenmeyen etkiler, her sıklık grubunda azalan ciddiyete göre sunulmaktadır.

Aşağıdaki advers reaksiyonlar TYKERB kullanımı ile ilişkili olarak bildirilmiştir:

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anafilaksi dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları (bkz. Bölüm 4.3)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Anoreksia

Psikiyatrik hastalıkları

Çok yaygın: Uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun azalması¹ (bkz. Bölüm 4.2- Doz ertelenmesi ve doz azaltılması-Kardiyak olaylar ve Bölüm 4.4)

Bilinmiyor: Ventriküler aritmiler/Torsades de Pointes, uzamış elektrokardiyogram QT'si**

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: İnterstisyel akciğer hastalığı/pnömoni

Bilinmiyor: Pulmoner arteriyel hipertansiyon**

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Dehidratasyona yol açabilen diyare (bkz. Bölüm 4.2-Doz ertelenmesi ve doz azaltılması-Diğer toksisiteler ve Bölüm 4.4), bulantı, kusma, dispepsi, stomatit, kabızlık, karın ağrısı

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Hiperbilirubinemi, hepatoksisite (bkz. Bölüm 4.4)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Deride döküntü (akneform dermatit dahil) (bkz. Bölüm 4.2-Doz ertelenmesi ve doz azaltılması-Diğer toksisiteler), kuru deri, palmar-plantar eritrodisestezi

Yaygın: Paronişi dahil tırnak bozuklukları

Bilinmiyor: Stevens Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) dahil ciddi kutanöz reaksiyonlar**

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Ekstremitelerde ağrı, sırt ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Yorgunluk, mukozal inflamasyon

** Spontan raporlar ve literatürden advers reaksiyonlar

Seçili advers olayların tanımı

Azalmış sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu ve QT aralığı uzaması

Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) azalmaları lapatinib kullanan hastaların yaklaşık %1'inde bildirilmiş olup, vakaların %70'inden fazlasında asemptomatiktir. LVEF azalmaları vakaların %70'inden fazlasında düzelmiş veya iyileşmiş olup, bunların yaklaşık %60'ında lapatinib ile tedavi bırakılmış ve yaklaşık %40'ında lapatinib sürdürülmüştür. Semptomatik LVEF azalmaları monoterapi olarak veya diğer anti-kanser tıbbi ürünleri ile kombinasyon halinde lapatinib alan hastaların yaklaşık %0,3'ünde gözlenmiştir. Gözlenen advers reaksiyonlar dispne, kardiyak yetmezlik ve çarpıntıları içermiştir. Bu semptomatik hastaların genelde %58'i iyileşmiştir. LVEF azalmaları kapesitabin ile kombinasyon halinde lapatinib alan hastaların %2,5'inde bildirilirken, bu oran tek başına kapesitabin ile %1,0'dır.

İleri evre solid tümörleri olan hastalarda yürütülen özel bir QT çalışmasında QtcF'de konsantrasyona bağlı bir artış (maksimum ortalama $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 8,75 ms; %90 GA 4,08; 13,42) gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

İshal

İshal kapesitabin ile kombinasyon halinde lapatinib kullanan hastaların yaklaşık %65'inde meydana gelmiştir. Çoğu ishal vakası derece 1 veya 2 olup, lapatinib ile tedavinin bırakılmasıyla sonuçlanmamıştır. İshal proaktif tedaviye iyi yanıt vermiştir (bkz. Bölüm 4.4). Bununla birlikte diyareye bağlı şiddetli dehidratasyon nedeniyle birkaç akut böbrek yetmezliği vakası bildirilmiştir.

Döküntü

Döküntü kapesitabin ile kombinasyon halinde lapatinib alan hastaların yaklaşık %28'inde

meydana gelmiştir. Döküntü genel olarak düşük dereceli olup, lapatinib ile tedavinin bırakılmasıyla sonuçlanmamıştır. Reçete yazan hekimlerin tedaviden önce ve tedavi sırasında düzenli olarak deri muayenesi yapmaları tavsiye edilmektedir. Deri reaksiyonları yaşayan hastalar güneş ışığından kaçınmaya ve ≥ 30 Güneş Koruma Faktörlü (SPF) geniş spektrumlu güneş kremleri kullanmaya teşvik edilmelidir. Bir deri reaksiyonu meydana gelirse, düzelme olduktan sonraki bir aya kadar her vizitte tüm vücut muayenesi yapılmalıdır. Yaygın veya inatçı deri reaksiyonları olan hastalar bir dermatoloğa sevk edilmelidir.

Hepatotoksisite

Lapatinib ile indüklenen hepatotoksisite riski HLA alelleri DQA1*02:01 ve DRB1*07:01 taşıma ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

EGFR (ErbB1) ve/veya HER2(ErbB2) tirozin fosforilasyonu inhibisyonunun spesifik antidotu yoktur. Klinik çalışmalarda uygulanan maksimum lapatinib oral dozu, günde bir kez 1800 mg'dır.

TYKERB ile tedavi edilen hastalarda asemptomatik ve semptomatik doz aşımı vakaları bildirilmiştir. 5000 mg'a kadar lapatinib alan hastalarda semptomlar, lapatinib ile ilişkili olduğu bilinen olayları (bkz. Bölüm 4.8) ve bazı vakalarda kafatası derisinde yara ve/veya mukoza enflamasyonunu içermektedir. 900 mg TYKERB almış olan bir hastaya ait tek vakada sinüs taşikardisi (diğer açılardan normal EKG ile birlikte) gözlemlenmiştir.

Lapatinib böbrekler yoluyla vücuttan önemli ölçüde uzaklaştırılmaz ve yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır bu nedenle hemodiyaliz, lapatinib eliminasyonunu arttıracak, etkili bir yöntem olması beklenmemelidir.

Tedavi, klinik açıdan endike olduğu şekilde ya da Ulusal Zehir Danışma Merkezinin önerdiği şekilde olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ilaçlar, diğer antineoplastik ajanlar, protein kinaz inhibitörleri

ATC kodu: L01X E07

Etki Mekanizması

Bir 4-anilinokinazolin olan lapatinib, EGFR (ErbB1) ve HER2 (ErbB2) reseptörlerinden yavaş bir çıkış oranı ile (yarı ömür ≥ 300 dakika), EGFR (ErbB1) ve HER2 (ErbB2) reseptörlerinin intraselüler tirozin kinaz bölgelerinin (sırasıyla 3nM ve 13nM'nin tahmini K_i^{app} değerleri) inhibitörüdür. Lapatinib *in vitro* ortamda ve çeşitli hayvan modellerinde, ErbB aracılı tümör hücresi çoğalmasını inhibe eder.

Lapatinib ve trastuzumab kombinasyonu, birbiriyle örtüşmeyen olası direnç mekanizmalarının yanı sıra tamamlayıcı etki mekanizmaları sunabilir. Lapatinibin büyümeyi inhibe eden etkisi, trastuzumabla koşullandırılmış hücreler üzerinde değerlendirilmiştir. Lapatinib, *in vitro* ortamda trastuzumab içeren besiyerinde uzun süreli çoğalma için seçilen HER-2 amplifiye meme kanseri

hücre dizilerine karşı aktivitesini anlamlı düzeyde devam ettirmiştir ve bu hücre dizilerinde transtuzumab ile kombinasyon halinde sinerjiktir.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

TYKERB ve kapesitabin ile kombinasyon tedavisi

İyi performans durumuna sahip meme kanseri hastalarında kapesitabin ile kombinasyon halinde TYKERB'ün etkililik ve güvenliliği bir randomize faz III çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışma için uygun hastalar, taksanlar, antrasiklinler ve trastuzumab içeren önceki tedavilerinden sonra progresyon gösteren, HER2-aşırı ekspresyonu yapan, bölgesel olarak ilerlemiş veya metastatik meme kanserine sahip hastalardan oluşmaktadır. Hastanın tedavi başlangıcındaki LVEF değerinin kurumların normal sınırları dahilinde olduğundan emin olmak için TYKERB ile tedavi başlamadan önce tüm hastalarda LVEF değerlendirilmiştir (ekokardiyogram [Eko] veya Dengeli Kan Havuzu Görüntülemesi ("Gated-Equilibrium" radyonüklid anjiyografi: çoklu kapılı edinim taraması: [MUGA] kullanılarak)). Klinik çalışmada, LVEF'in kurumların normal alt sınırının altına inmediğinden emin olmak için LVEF değerleri TYKERB ile tedavi sırasında yaklaşık sekiz haftalık aralıklarla izlenmiştir. LVEF azalmalarının büyük kısmı (olayların % 60'ından fazlası) tedavinin ilk dokuz haftası sırasında gözlenmekle birlikte, uzun vadeli maruziyet için veriler sınırlıdır.

Hastalar ya günde bir kez TYKERB 1250 mg (kesintisiz) ve kapesitabin (her 21 günün 1-14. günlerinde 2000 mg/m²/gün) ya da tek başına kapesitabin (her 21 günün 1-14. günlerinde 2500 mg/m²/gün) kullanımına randomize edilmiştir. Birincil sonlanım noktası progresyona kadar geçen süredir (TTP). Değerlendirmeler, çalışma araştırmacıları tarafından ve tedaviye kör olan bağımsız bir gözden geçirme paneli tarafından üstlenilmiştir. Çalışma, TYKERB + capecitabine alan hastalar için TTP'de bir iyileşme gösteren önceden belirlenmiş bir ara analizin sonuçlarına dayanarak durdurulmuştur.

Çalışmaya ara analiz zamanı ve kayıt sonu arasında ilave 75 hasta kaydedilmiştir. Kayıt sonundaki verilerle yürütülen araştırmacı analizi Tablo 1'de sunulmaktadır.

Tablo 1 Çalışma EGF100151'den Progresyona Kadar Geçen Süre Verileri (TYKERB/kapesitabin)

	Araştırmacı değerlendirmesi	
	TYKERB (1250 mg/gün) + kapesitabin (her 21 günün 1-14. günlerinde 2000 mg/m ² /gün)	Kapesitabin (her 21 günün 1-14. günlerinde 2500 mg/m ² /gün)
	(N = 198)	(N = 201)
TTP olaylarının sayısı	121	126
Medyan TTP, hafta	23,9	18,3
Tehlike Oranı	0,72	
(%95 GA)	(0,56; 0,92)	
p değeri	0,008	

GA = güven aralığı

Bağımsız değerlendirmeler de TYKERB'ün kapesitabin ile kombinasyon halinde verildiğinde tek başına kapesitabine kıyasla progresyona kadar geçen süreyi anlamlı olarak artırdığını göstermiştir (Tehlike Oranı 0,57 [%95 GA 0,43; 0,77] p = 0,0001).

Genel sağkalım verilerinin 28 Eylül 2007'ye güncellenmiş analizi Tablo 2'de sunulmaktadır.

Tablo 2 Çalışma EGF100151'den Genel Sağlık Verileri (TYKERB/kapesitabin)

	TYKERB (1250 mg/gün) + kapesitabin (her 21 günün 1-14. günlerinde 2000 mg/m²/gün)	Kapesitabin (her 21 günün 1-14. günlerinde 2500 mg/m²/gün)
	(N = 207)	(N = 201)
Ölen hasta sayısı	148	154
Medyan genel sağkalım, hafta	74,0	65,9
Tehlike Oranı	0,9	
(%95 GA)	(0,71; 1,12)	
p değeri	0,3	

Kombinasyon tedavisinde, tek başına kapesitabin tedavisindeki 13 (%6) progresyona kıyasla merkezi sinir sisteminde 4 (%2) progresyon görülmüştür.

Kapesitabin ile kombinasyon halinde trastuzumaba kıyasla kapesitabin ile kombinasyon halinde TYKERB'ün etkililik ve güvenliliğine ilişkin veriler mevcuttur. Randomize bir Faz III çalışmada (EGF111438) (N=540) iki tedavi rejiminin HER2 aşırı ekspresyonlu metastatik meme kanseri olan kadınlarda ilk relaps bölgesi olarak MSS insidansı üzerindeki etkisi karşılaştırılmıştır. Hastalar ya günde bir kez TYKERB 1250 mg (kesintisiz) ve kapesitabin (her 21 günün 1-14. günlerinde 2000 mg/m²/gün) ya da trastuzumab (8 mg/kg'lık yükleme dozunu takiben her 3 haftada bir 6 mg/kg infüzyon) ve kapesitabin (her 21 günün 1-14. günlerinde 2500 mg/m²/gün) kullanımına randomize edilmiştir. Randomizasyon önceki trastuzumab tedavisi ve metastatik hastalık için önceki tedavi sayısına göre sınıflandırılmıştır. Çalışma, ara analiz (N=475) düşük MSS olayları insidansını ve progresyonsuz sağkalım ile genel sağkalım açısından trastuzumab ve kapesitabin tedavisinin daha üstün etkililiğini gösterdiğinden durdurulmuştur (bkz. Tablo 3).

TYKERB ve kapesitabin tedavisinde 8 hastada (%3,2) ilk progresyon bölgesi MSS iken, trastuzumab ve kapesitabin tedavisinde 12 hastadır (%4,8).

MSS metastazı üzerinde lapatinib etkisi

Lapatinib, belirlenmiş MSS metastazlarının tedavisinde objektif yanıtlar göz önünde bulundurulduğunda sınırlı bir aktivite göstermiştir. Metastatik ve erken meme kanseri ortamlarında MSS metastazlarının önlenmesinde lapatinib ile gözlemlenen aktivite sınırlı olmuştur.

Tablo 3 Progresyonsuz Sağkalım ve Genel Sağkalım Araştırıcı Değerlendirmesi Analizi

	PFS Araştırıcı Değerlendirmesi		Genel Sağkalım (OS)	
	TYKERB (1250 mg/gün) + kapesitabin (her 21 günün 1-14. günlerinde 2000 mg/m ² /gün)	Trastuzumab (8 mg/kg'lık yükleme dozunu takiben her 3 haftada bir 6 mg/kg infüzyon) + kapesitabin (her 21 günün 1-14. günlerinde 2500 mg/m ² /gün)	TYKERB (1250 mg/gün) + kapesitabin (her 21 günün 1-14. günlerinde 2000 mg/m ² /gün)	Trastuzumab (8 mg/kg'lık yükleme dozunu takiben her 3 haftada bir 6 mg/kg infüzyon) + kapesitabin (her 21 günün 1-14. günlerinde 2500 mg/m ² /gün)
ITT popülasyonu				
N	271	269	271	269
Vaka Sayısı (%) ¹	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
Kaplan-Meier tahmini, ay^a				
Medyan (%95 GA)	6,6 (5,7; 8,1)	8,0 (6,1; 8,9)	22,7 (19,5; -)	27,3 (23,7; -)
Sınıflandırılmış Teklike oranı^b				
HR (%95 GA)	1,30 (1,04; 1,64)		1,34 (0,95; 1,90)	
p-değeri	0,021		0,095	
Daha önce trastuzumab almış gönüllüler*				
N	167	159	167	159
Vaka Sayısı (%) ¹	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Medyan (%95 GA)	6,6 (5,7; 8,3)	6,1 (5,7; 8,0)	22,7 (20,1;-)	27,3 (22,5; 33,6)
HR (%95 GA)	1,13 (0,85; 1,50)		1,18 (0,76; 1,83)	
Daha önce trastuzumab almamış gönüllüler*				
N	104	110	104	110
Vaka Sayısı (%) ¹	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Medyan (%95 GA)	6,3 (5,6; 8,1)	10,9 (8,3; 15,0)	NE ² (14,6; -)	NE ² (21,6; -)
HR (%95 GA)	1,70 (1,15; 2,50)		1,67 (0,94; 2,96)	
GA = Güven Aralığı				
a. PFS randomizasyon zamanından progresyona kadar veya herhangi bir sebepten ölüme kadar geçen en yakın süre ya da sensör zamanına kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır.				
b. Tedavi tehlike oranının (HR) tahmini zirvesi, <1 TYKERB+ kapesitabin için trastuzumab+kapesitabin kıyasla daha az risk göstermektedir.				
1. PFS vakası progresyonlu ya da ölmüş, ve OS vakası herhangi bir sebepten dolayı ölmüştür.				
2. NE=Medyana ulaşamamıştır.				
* Post hoc analizi				

Kardiyak elektrofizyoloji

Lapatinibin QT-aralığı üzerindeki etkisi ileri evre solid tümörleri olan hastalarda yürütülen tek kör, plasebo kontrollü, tek sıralı (plasebo ve aktif tedavi) çapraz geçiş çalışmasında değerlendirilmiştir (EGF114271) (n=58). 4 günlük tedavi periyodu sırasında, 1. günde sabah ve akşam 12 saat arayla ve 2. gün sabah olmak üzere üç denk plasebo dozu uygulanmıştır. Bunu aynı şekilde uygulanan üç lapatinib 2000 mg dozu izlemiştir. Elektrokardiyogramlar (EKG'ler) ve farmakokinetik örnekleri içeren ölçümler başlangıçta ve 2. gün ve 4. günde aynı zaman noktalarında yapılmıştır.

Değerlendirilebilir popülasyonda (n=37), üçüncü lapatinib 2000 mg dozunun alınmasından 10 saat sonra 8,75 msn'lik (4,08; 13,42) maksimum ortalama $\Delta\Delta\text{QTcF}$ (%90 GA) gözlenmiştir.

$\Delta\Delta\text{QTcF}$ 5 msn eşiğini aşmış ve üst sınır %90 GA birçok zaman noktasında 10 msn sınırını aşmıştır. Farmakodinamik popülasyonu (n=52) için sonuçlar, değerlendirilebilir popülasyondan elde edilen sonuçlarla tutarlıdır (üçüncü lapatinib 2000 mg dozunun alınmasından 10 saat sonra 7,91 msn'lik (4,13; 11,68) maksimum $\Delta\Delta\text{QTcF}$ (%90 GA) gözlenmiştir).

Lapatinib plazma konsantrasyonları ve $\Delta\Delta\text{QTcF}$ arasında pozitif bir ilişki vardır. Lapatinib, onaylı doz uygulama rejimleri sonrasında gözlenen geometrik ortalama $C_{\text{maks,ss}}$ ve %95 GA değerlerini aşan 3920 (3450-4460) ng/ml'lik maksimum ortalama konsantrasyon (geometrik ortalama/%95 GA) üretmiştir. Lapatinib gıda ile tekrar tekrar alındığında (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2) veya güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile eşzamanlı olarak uygulandığında lapatinibin pik maruziyetinde ilave bir artış beklenebilir. Lapatinib güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte alındığında QTc aralığının model bazlı kestirimde (bkz. Bölüm 4.4) gözlendiği üzere 16,1 msn (12,6-20,3 msn) uzaması beklenebilir.

Gıdanın lapatinib maruziyeti üzerindeki etkileri

Lapatinibin biyoyararlanımı ve böylece plazma konsantrasyonları öğünün içeriği ve zamanı ile ilişkili olarak gıda ile artar. Lapatinib dozunun öğünden bir saat sonra uygulanması öğünden bir saat önce doz uygulamaya kıyasla yaklaşık olarak 2-3 kat daha yüksek sistemik maruziyet ile sonuçlanır (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2).

Avrupa İlaç Ajansı meme karsinomu tedavisinde tüm pediatrik popülasyon alt setlerinde Tykerb ile yürütülen çalışmaların bulgularının sunulma zorunluluğunu iptal etmiştir (pediatrik kullanıma ilişkin daha fazla bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Lapatinibin oral uygulamasından sonraki mutlak biyoyararlanım bilinmemektedir fakat tam değildir ve değişkendir (EAA'da yaklaşık %70 değişim katsayısı). Serum konsantrasyonları, 0,25 saatlik (aralık 0-1,5 saat) medyan gecikme süresi sonrasında görülür. Lapatinibin pik plazma konsantrasyonları (C_{maks}) uygulamadan yaklaşık 4 saat sonra elde edilir. 1250 mg'lık günlük dozlar 2,43 (%76) mikrogram/ml kararlı durum geometrik ortalama (değişim katsayısı) C_{maks} ve 36,2 (%79) mikrogram*s/ml EAA değerleri verir.

Lapatinibin sistemik maruziyeti, yiyecek ile uygulandığında artar. Lapatinibin EAA değerleri, aç karnına uygulanması ile karşılaştırıldığında düşük (%5 yağ [500 kalori]) ve yüksek (%50 yağ [1000 kalori]) oranda yağ içeren bir öğün ile uygulandığında yaklaşık 3 ve 4 kat daha yüksek bulunmuştur (C_{maks} yaklaşık 2,5 ve 3 kat). Lapatinibe sistemik maruziyet ayrıca uygulamanın yiyecek alımına göre zamanlamasından da etkilenmektedir. Düşük oranda yağ içeren bir kahvaltıdan 1 saat önceki doz uygulaması ile karşılaştırıldığında, lapatinibin düşük veya yüksek oranda yağ içeren öğünlerden 1 saat sonra alınmasıyla ortalama EAA değerleri sırasıyla 2 ve 3 kat daha yüksek bulunmuştur.

Dağılım:

Lapatinib, albümine ve alfa-1 asit glikoproteine yüksek (% 99'dan fazla) oranda bağlanır. In vitro çalışmalar lapatinibin, BCRP (ABCG1) ve Pgp (ABCB1) taşıyıcılarının substratı olduğunu göstermiştir. Ayrıca lapatinibin klinik konsantrasyonlarda ($IC_{50}=2,3$ mikrogram/ml) in vitro olarak, bu dışı akış taşıyıcılarını ve bunun yanı sıra karaciğer alım taşıyıcısı OATP1B1'yi inhibe ettiği de gösterilmiştir. Bu etkilerin diğer ilaçların farmakokinetiği ya da diğer anti kanser ilaçların farmakolojik aktivitesi üzerindeki klinik anlamı bilinmemektedir.

Biyotransformasyon:

Lapatinib, öncelikle CYP3A4 ve CYP3A5 tarafından olmak üzere, ayrıca CYP2C19 ve CYP2C8'in küçük katkılarıyla, farklı oksidatif metabolitlere geniş kapsamlı olarak metabolize

edilir, bunların herhangi biri dozun dışındaki bölümünün % 14'ünden veya plazmadaki lapatinib konsantrasyonlarının % 10'undan daha fazlasını oluşturmaz.

Klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda lapatinib, CYP3A (K_i değerleri 0,6-2,3 mikrogram/ml) ve CYP2C8'yi (0,3 mikrogram/ml) *in vitro* olarak inhibe eder. Lapatinib, insan karaciğer mikrozomlarında CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, ve CYP2D6 veya UGT enzimlerini önemli ölçüde inhibe etmemiştir (*in vitro* IC₅₀ değerleri 6,9 mikrogram/ml'ye eşit veya fazla olmuştur.).

Eliminasyon:

Tekli dozlardan sonra ölçülen lapatinib yarılanma ömrü artan doz ile artar. Öte yandan, lapatinibin günlük dozu 6 ila 7 gün içinde kararlı halin elde edilmesi ile sonuçlanır, bu da etkili yarılanma ömrününün 24 saat olduğunu gösterir. Lapatinib eliminasyonu başlıca, CYP3A4/5 metabolizması üzerinden gerçekleşir. Safra ile atılım da eliminasyona katkı sağlayabilir. Dışkıda değişmeyen lapatinibin geri kazanımı oral dozun medyan %27'sini (% 3 ile % 67 arasında) oluşturur. Uygulanan oral dozun %2'sinden azı idrar ile atılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan veya hemodiyaliz uygulanan hastalarda lapatinibin farmakokinetiği özel olarak incelenmemiştir. Mevcut veriler hafif ve orta böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek olmadığını göstermektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Lapatinibin farmakokinetiği, orta derecede (n = 8) veya şiddetli (n = 4) karaciğer yetmezliği olan hastalarda (sırasıyla Child-Pugh skorları 7-9, veya 9'dan büyük) ve sağlıklı 8 kişiden oluşan kontrol grubunda incelenmiştir. 100 mg'lık tek bir oral dozu izleyen sistemik lapatinib maruziyeti (EAA değeri), orta derecede ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda sırasıyla yaklaşık %56 ve %85 oranında yükselmiştir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda TYKERB, dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

TYKERB, günde 30, 60 ve 120 mg/kg'lık oral dozların verildiği gebe sıçanlar ve tavşanlar üzerinde incelenmiştir. Teratojen etki görülmemiştir ancak sıçanlarda, ≥ 60 mg/kg/gün lapatinib kullanıldığında minör anormallikler (arteria umbilicalis'in sol tarafta bulunması, servikal kaburga ve erken ossifikasyon) ortaya çıkmıştır. Tavşanlarda, 60 ve 120 mg/kg/gün dozlarında lapatinib (insanlarda beklenen klinik maruziyetin sırasıyla %8 ve %23'ü) maternal toksisite ile, 120 mg/kg/gün dozunda lapatinib de düşük ile ilişkili bulunmuştur. ≥ 60 mg/kg/gün dozunda fetal vücut ağırlığında azalma ve minör iskelet değişiklikleri olmuştur. Sıçanlardaki bir prenatal ve postnatal gelişim çalışmasında, 60 mg/kg/gün dozunda veya daha yüksek dozlarda (insanlarda beklenen klinik maruziyetin 5 katı) yavruların doğum ve doğumdan sonraki 21. gün arasında hayatta kalma oranları azalmıştır. Bu çalışmada, hiç etki görülmeyen en yüksek doz düzeyi 20 mg/kg/gün'dür.

TYKERB'le yapılan oral karsinogenesis çalışmaları, insanlarda uygulanan 1250 mg lapatinib dozu ile elde edilen maruziyet değerlerine kıyasla EAA değerlerine dayanarak farelerde ve erkek sıçanlarda 2 kata ve dişi sıçanlarda 15 kata varan maruziyet düzeyleri oluşturan test edilen en yüksek dozlarda şiddetli deri lezyonları gözlenmiştir. Farelerde karsinogenesis bulgusu mevcut değildi. Sıçanlarda, mezenterik lenf nodlarında benign hemanjiyom insidansı eşzamanlı kontrollere kıyasla bazı gruplarda daha yüksektir. İnsanlarda uygulanan 1250 mg lapatinib dozu ile elde edilen maruziyet değerlerine kıyasla dişi sıçanlarda 7 ve 10 kat maruziyet düzeyleri oluşturan dozlarda renal enfarktler ve papiller nekroz insidansında artış gözlenmiştir. Bu bulguların insanlardaki önemi net değildir.

Erkek veya dişi sıçanlarda, gonadal fonksiyon, çiftleşme veya fertilité üzerine 120 mg/kg/gün (dişilerde) 180 mg/kg/gün'e (erkeklerde) kadar (insanlarda beklenen klinik maruziyetin sırasıyla 8 ve 3 katı) herhangi bir etkisi olmamıştır. İnsan fertilitesi üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Lapatinib, Çin hamster kromozomu aberasyon testi, Ames testi, insan lenfosit kromozomu aberasyon testi ve in vivo sıçan kemik iliği kromozomu aberasyon testi dahil olmak üzere bir dizi testte klastojenik veya mutajenik olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tabletler:

Mikrokristalize selüloz

Povidon

Sodyum nişasta glikolat

Magnezyum stearat

Film kaplama:

Hipromelloz

Titanyum dioksit (E171)

Makrogol/PEG 400

Polisorbat 80

Sarı demir oksit (E172)

Kırmızı demir oksit (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriği

70 tabletlik HDPE şişelerde

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliđi"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.

Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2016/173

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.03.2016

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ