

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tyverb 250 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat lapatinibditosylaatomonohydraat, overeenkomend met 250 mg lapatinib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Tyverb filmomhulde tabletten zijn ovale, biconvexe, gele filmomhulde tabletten aan één zijde gemarkeerd met 'GS XJG'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tyverb is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met borstkanker waarbij de tumor een overexpressie van HER2 (ErbB2) vertoont:

- in combinatie met capecitabine voor patiënten met gevorderde of gemetastaseerde ziekte met progressie na eerdere behandeling met een antracycline en taxane bevattend behandelregime en behandeling met trastuzumab voor gemetastaseerde ziekte (zie rubriek 5.1)
- in combinatie met trastuzumab voor patiënten met hormoonreceptor-negatieve gemetastaseerde ziekte met progressie na eerdere behandeling met trastuzumab in combinatie met chemotherapie (zie rubriek 5.1)
- in combinatie met een aromatase remmer voor postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptor-positieve gemetastaseerde ziekte, die op dit moment niet in aanmerking komen voor chemotherapie. De patiënten in de registratieonderzoeken waren niet eerder behandeld met trastuzumab of een aromataseremmer (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid van deze combinatie ten opzichte van trastuzumab in combinatie met een aromataseremmer in deze patiëntengroep

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Tyverb dient uitsluitend te worden gestart door een arts die ervaring heeft met de toediening van cytostatica.

Tumoren die een overexpressie van HER2 (ErbB2) vertonen, worden gedefinieerd via IHC3+, of IHC2+ met gen-amplificatie of door gen-amplificatie alleen. HER2 status dient te worden vastgesteld met accurate en gevalideerde methoden.

Dosering

Tyverb/capecitabine combinatiedosering

De aanbevolen dosering Tyverb is 1250 mg (dit zijn vijf tabletten) eenmaal daags.

De aanbevolen dosering capecitabine is 2000 mg/m²/dag ingenomen in twee doseringen met een interval van 12 uur op dagen 1-14 in een kuur van 21 dagen (zie rubriek 5.1). Capecitabine dient te worden ingenomen met voedsel of binnen 30 minuten na de maaltijd. Raadpleeg de volledige productinformatie van capecitabine.

Tyverb/trastuzumab combinatiedosering

De aanbevolen dosering Tyverb is 1000 mg (dit zijn vier tabletten) eenmaal daags continu.

De aanbevolen dosering trastuzumab is 4 mg/kg toegediend als een intraveneuze oplaaddosis, gevolgd door 2 mg/kg intraveneus per week (zie rubriek 5.1). Raadpleeg de volledige voorschrijfinformatie van trastuzumab.

Tyverb/aromataseremmer combinatiedosering

De aanbevolen dosering van Tyverb is 1500 mg (dit zijn zes tabletten) eenmaal daags.

Raadpleeg de volledige productinformatie van de te gebruiken aromataseremmer voor volledige doseringsaanbevelingen.

Dosisuitleg en dosisreductie

Cardiale bijwerkingen

De behandeling met Tyverb moet worden gestaakt bij patiënten met symptomen die in verband kunnen worden gebracht met een verminderde linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) die wordt geclassificeerd als graad 3 of hoger volgens het National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) of wanneer de LVEF is gedaald onder de gebruikelijke ondergrens van de normaalwaarden (zie rubriek 4.4). De toediening van Tyverb mag weer worden gestart in een gereduceerde dosering (750 mg/dag indien gebruikt met trastuzumab, 1000 mg/dag indien gebruikt met capecitabine; 1250 mg/dag indien gebruikt met een aromataseremmer) na een periode van minimaal twee weken indien de LVEF tot de normaalwaarde is hersteld en de patiënt symptoomvrij is.

Interstitiële longziekte / pneumonitis

De behandeling met Tyverb dient gestaakt te worden bij patiënten die symptomen in de longen ervaren die vallen in de categorie NCI CTCAE-graad 3 of hoger (zie rubriek 4.4).

Diarree

Toediening van Tyverb moet tijdelijk worden gestaakt bij patiënten die diarree NCI CTCAE graad 3 hebben, of graad 1 of 2 met complicaties (matige tot ernstige buikkrampen, misselijkheid of braken groter of gelijk aan NCI CTCAE graad 2, afgenomen prestaties, koorts, sepsis, neutropenie, rectale bloedingen of dehydratie) (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Tyverb kan opnieuw worden geïntroduceerd met een lagere dosering (gereduceerd van 1000 mg/dag naar 750 mg/dag, van 1250 mg/dag naar 1000 mg/dag of van 1500 mg/dag naar 1250 mg/dag) wanneer de diarree afneemt naar graad 1 of lager. Tyverb-gebruik dient permanent te worden gestaakt bij patiënten die diarree NCI CTCAE graad 4 hebben.

Overige toxiciteiten

Staken of onderbreken van de dosering van Tyverb kan worden overwogen als de patiënt een toxiciteit ontwikkelt, die volgens de bijwerkingencriteria van het NCI CTCAE, gelijk of ernstiger is dan graad 2. Als de toxiciteit is afgenomen tot graad 1 of lager, kan de dosering met Tyverb weer worden hervat met 1000 mg/dag indien gebruikt met trastuzumab, 1250 mg/dag indien gebruikt met capecitabine, of 1500 mg/dag indien gebruikt met een aromataseremmer. Als de toxiciteit opnieuw

optreedt, dient de Tyverb in een lagere dosering (750 mg/dag indien gebruikt met trastuzumab, 1000 mg/dag indien gebruikt met capecitabine; 1250 mg/dag indien gebruikt met een aromataseremmer) hervat te worden.

Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie wordt aangeraden extra voorzichtig te zijn, aangezien er geen ervaring is met Tyverb in deze patiëntengroep (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

De behandeling met Tyverb dient gestaakt te worden als de wijzigingen in de leverfunctie ernstig zijn en deze patiënten mogen niet opnieuw met Tyverb behandeld worden (zie rubriek 4.4).

Men dient bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie voorzichtig te zijn met de toediening van Tyverb vanwege een verhoogde spiegel van het geneesmiddel. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over patiënten met een verminderde leverfunctie om een aanbeveling te kunnen doen over dosisaanpassing (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van Tyverb / capecitabine en Tyverb / trastuzumab bij patiënten van 65 jaar en ouder.

In het fase III klinische onderzoek van Tyverb in combinatie met letrozol was 44% van het totaal aantal patiënten met hormoonreceptorpositieve gemetastaseerde borstkanker 65 jaar of ouder (Intention-To-Treat populatie n=642). Er werd geen verschil gezien in werkzaamheid en veiligheid van de combinatie van Tyverb en letrozol tussen deze patiënten en patiënten jonger dan 65 jaar.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Tyverb bij kinderen tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Tyverb is voor oraal gebruik.

De dagelijkse dosering mag niet worden verdeeld over de dag. Tyverb moet ten minste één uur vóór of ten minste één uur na de maaltijd worden ingenomen. Om de variabiliteit bij de individuele patiënt zoveel mogelijk te beperken, moet de toediening van Tyverb worden gestandaardiseerd in relatie tot de consumptie van voedsel, bijvoorbeeld altijd een uur vóór de maaltijd (zie rubrieken 4.5 en 5.2 aangaande Absorptie).

Een gemiste dosering mag niet worden ingehaald en de volgende dosering moet op het normale dagelijkse tijdstip worden ingenomen (zie rubriek 4.9).

De volledige productinformatie van de comediatie moet geraadpleegd worden voor relevante informatie over de dosering, inclusief dosisreducties, contra-indicaties en informatie over de veiligheid.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Uit gegevens is gebleken dat Tyverb in combinatie met chemotherapie minder effectief is dan trastuzumab, als dit wordt gecombineerd met chemotherapie.

Cardiale toxiciteit

Lapatinib is in verband gebracht met meldingen van een verminderde linkerventrikel-ejectiefractie [LVEF] (zie rubriek 4.8). Lapatinib is niet geëvalueerd bij patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen. Voorzichtigheid is geboden indien Tyverb wordt toegediend aan patiënten bij wie de functie van het linkerventrikel (waaronder gelijktijdig gebruik met mogelijk cardiotoxische middelen) verminderd kan zijn. Beoordeling van de hartfunctie, waaronder vaststelling van de LVEF dient uitgevoerd te worden bij alle patiënten voordat de behandeling met Tyverb wordt gestart, om ervan verzekerd te zijn dat de patiënt een basis LVEF-waarde heeft die binnen de gebruikelijke normaalwaarden ligt. Tijdens de behandeling met Tyverb dient de LVEF gecontroleerd te worden om er zeker van te zijn dat de LVEF niet afneemt tot een onaanvaardbaar niveau (zie rubriek 4.2). In sommige gevallen kan vermindering van de LVEF ernstig zijn en tot hartfalen leiden. Fatale gevallen zijn gemeld, waarbij de causaliteit met het overlijden onzeker is. In onderzoeken gedaan voor het klinische ontwikkelingsprogramma voor lapatinib werden cardiale bijwerkingen, waaronder LVEF-afnames, gemeld bij ongeveer 1% van de patiënten. Symptomatische LVEF-afnames werden gezien bij ongeveer 0,3% van de patiënten die lapatinib kregen. Echter, wanneer lapatinib gecombineerd werd met trastuzumab in de metastasesetting, was de incidentie van cardiale bijwerkingen, waaronder LVEF-afnames, hoger (7%) versus lapatinib alleen (2%) in het beslissende onderzoek. De aard en de ernst van de cardiale gebeurtenissen die in dit onderzoek werden waargenomen, waren vergelijkbaar met die welke eerder met lapatinib werden waargenomen.

Een concentratieafhankelijke toename van het QTc-interval werd aangetoond in een specifieke placebo-gecontroleerde crossover-studie bij patiënten met gevorderde solide tumoren.

Tyverb dient met voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met aandoeningen die kunnen resulteren in verlenging van het QTc-interval (waaronder hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en congenitaal lange-QT-syndroom), gebruik van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen of omstandigheden die de blootstelling aan lapatinib verhogen zoals het gelijktijdig toedienen van sterke CYP3A4-inhibitoren. Hypokaliëmie en hypomagnesiëmie moeten opgeheven worden voor aanvang van de behandeling. Electrocardiogrammen met QT-metingen moeten worden uitgevoerd voorafgaand aan en een tot twee weken na de start van de behandeling met Tyverb. Wanneer het klinisch geïndiceerd is, bijv. na het starten van een gelijktijdige behandeling die het QT-interval kan beïnvloeden of die een wisselwerking kan hebben met lapatinib, moet een ecg eveneens overwogen worden.

Interstitiële longziekte en pneumonitis

Lapatinib is in verband gebracht met meldingen van pulmonale toxiciteit, waaronder interstitiële longziekte en pneumonitis (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen gecontroleerd te worden op symptomen van pulmonale toxiciteit (kortademigheid, hoesten en koorts) en behandeling dient te worden gestaakt bij patiënten die symptomen krijgen van NCI CTCAE graad 3 of hoger. De pulmonale toxiciteit kan ernstig zijn en leiden tot longfalen. Fatale gevallen zijn gemeld, waarbij de causaliteit met het overlijden onzeker is.

Hepatotoxiciteit

Er zijn tijdens het gebruik van Tyverb meldingen gedaan van hepatotoxiciteit; in zeldzame gevallen kan deze fataal zijn. De hepatotoxiciteit kan enkele dagen tot enkele maanden na de start van de behandeling optreden. Bij de start van de behandeling moeten patiënten worden geïnformeerd over de mogelijkheid van levertoxiciteit. De leverfunctie (transaminasen, bilirubine en alkalische fosfatasen) dient gecontroleerd te worden voordat met de behandeling wordt gestart en daarna maandelijks, of op klinische indicatie. De Tyverb-toediening dient te worden gestaakt als de wijzigingen in de

leverfunctie ernstig zijn. De patiënt mag dan niet opnieuw met lapatinib behandeld worden. Patiënten die drager zijn van de HLA-allelen DQA1*02:01 en DRB1*07:01 hebben een verhoogd risico op met Tyverb in verband gebrachte hepatotoxiciteit. In een groot, gerandomiseerd klinisch onderzoek met Tyverb als monotherapie (n=1194), was de cumulatieve frequentie van ernstig leverletsel (ALT > 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde, NCI CTCAE graad 3) bij 1 jaar behandeling in totaal 2,8%. De cumulatieve frequentie bij dragers van de allelen DQA1*02:01 en DRB1*07:01 was 10,3% en bij niet-dragers 0,5%. Het dragen van het HLA-risico-allel komt vaak voor bij blanke, Aziatische, Afrikaanse en Spaanse populaties, maar minder vaak (1%) bij Japanse populaties.

Voorzichtigheid is geboden als Tyverb wordt voorgeschreven aan patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie en aan patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Diarree

Bij de behandeling met Tyverb is diarree, waaronder ernstige diarree, gemeld (zie rubriek 4.8). Diarree kan in potentie levensbedreigend zijn als het samengaat met dehydratie, nierinsufficiëntie, neutropenie en/of een elektrolytenonbalans en fatale gevallen zijn gemeld. Diarree treedt doorgaans aan het begin van de behandeling met Tyverb op, waarbij bijna de helft van de patiënten met diarree deze binnen 6 dagen ontwikkelt. Normaal gesproken duurt de diarree 4-5 dagen. Door Tyverb geïnduceerde diarree is meestal van een lage graad, met ernstige diarree, NCI CTCAE graad 3 of 4, bij respectievelijk < 10% en < 1% van de patiënten. Bij het begin van de behandeling moet de stoelgang van de patiënt en andere symptomen (bijvoorbeeld koorts, krampende pijn, misselijkheid, braken, duizeligheid en dorst) worden vastgesteld om veranderingen gedurende de behandeling te bepalen en patiënten die extra risico lopen op diarree te kunnen identificeren. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om veranderingen in de stoelgang meteen te melden. In potentieel ernstige gevallen van diarree dient meting van de neutrofielen en de lichaamstemperatuur te worden overwogen. Een profylactische behandeling van de diarree met anti-diarreemiddelen is belangrijk. Bij ernstige gevallen van diarree kan het nodig zijn oraal of intraveneus elektrolyten en vocht toe te dienen en antibiotica zoals fluorochinolonen te geven (vooral indien de diarree langer dan 24 uur duurt, er koorts is, of neutropenie graad 3 of 4) naast het onderbreken of staken van de behandeling met Tyverb (zie rubriek 4.2 – dosisuitstel en dosisreductie – diarree).

Ernstige cutane reacties

Ernstige cutane reacties zijn waargenomen bij de behandeling met Tyverb. Indien erythema multiforme of levensbedreigende reacties zoals Stevens-Johnsonsyndroom, of toxische epidermale necrolyse (een progressieve huiduitslag, vaak met blaren of mucosale laesies) worden vermoed, dan moet de behandeling met Tyverb worden gestaakt.

Gelijktijdig gebruik van remmers of inductoren van CYP3A4

Gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inductoren dient te worden vermeden vanwege het risico op een verminderde lapatinib-spiegel (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers dient te worden vermeden vanwege het risico op verhoogde Tyverb-spiegel (zie rubriek 4.5).

Tijdens de behandeling met Tyverb dient het drinken van grapefruitsap te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Toediening van lapatinib samen met oraal ingenomen geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte die substraten zijn van CYP3A4 en/of CYP2C8 dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Toediening van lapatinib samen met stoffen die de pH in de maag verhogen dient te worden vermeden, omdat de oplosbaarheid en absorptie van lapatinib kan afnemen (zie rubriek 4.5).

Tyverb bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op lapatinib

Lapatinib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A (zie rubriek 5.2).

Bij gezonde vrijwilligers die gedurende zeven dagen tweemaal daags 200 mg ketoconazol, een sterke CYP3A4-remmer, kregen toegediend, vertoonde de systemische blootstelling aan lapatinib (100 mg per dag) een ongeveer 3,6-voudige toename terwijl de halfwaardetijd een 1,7-voudige toename liet zien. Gelijktijdige toediening van Tyverb met sterke CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld ritonavir, saquinavir, telitromycine, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodon) dient te worden vermeden. Gelijktijdige toediening van Tyverb met geringe CYP3A4-remmers dient voorzichtig te gebeuren en de klinische bijwerkingen dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden.

Bij gezonde vrijwilligers die gedurende drie dagen tweemaal daags 100 mg carbamazepine, een CYP3A4-inductor, en gedurende 17 dagen 200 mg carbamazepine tweemaal daags kregen toegediend, nam de systemische blootstelling van lapatinib met ongeveer 72% af. Gelijktijdige toediening van Tyverb met bekende CYP3A4-inductoren (bijvoorbeeld rifampicine, rifabutin, carbamazepine, fenytoïne of *Hypericum perforatum* [Sint-janskruid]) dient te worden vermeden.

Lapatinib is een substraat voor de transporteiwitten Pgp en BCRP. Remmers (ketoconazol, itraconazol, kinidine, verapamil, ciclosporine en erytromycine) en inductoren (rifampicine en Sint-janskruid) van deze eiwitten kunnen de blootstelling en/of de distributie van lapatinib veranderen (zie rubriek 5.2).

De oplosbaarheid van lapatinib is pH-afhankelijk. Toediening van lapatinib samen met stoffen die de pH in de maag verhogen dient te worden vermeden, omdat de oplosbaarheid en de absorptie van lapatinib kunnen afnemen.

Effecten van lapatinib op andere geneesmiddelen

In vitro remt lapatinib CYP3A4 in klinisch relevante concentraties. Gelijktijdige toediening van Tyverb met oraal ingenomen midazolam resulteerde in een toename met ongeveer 45% van de AUC van midazolam. Er was geen klinisch relevante toename in de AUC na intraveneuze toediening van midazolam. Gelijktijdige toediening van Tyverb met oraal toegediende geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte die substraten zijn van CYP3A4 (bijvoorbeeld cisapride, pimozide en kinidine) dient te worden vermeden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

In vitro remt lapatinib in klinisch relevante concentraties CYP2C8. Gelijktijdige toediening van Tyverb met geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte die substraten zijn van CYP2C8 (bijvoorbeeld repaglinide) dient te worden vermeden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Gelijktijdige toediening van lapatinib met intraveneus toegediend paclitaxel veroorzaakte een verhoging van de paclitaxelblootstelling met 23% door de remming door lapatinib van CYP2C8 en/of Pgp. Een toename in het optreden en de ernst van diarree en neutropenie is in klinische onderzoeken waargenomen met deze combinatie. Voorzichtigheid is geboden als lapatinib gelijktijdig wordt toegediend met paclitaxel.

Gelijktijdige toediening van lapatinib met intraveneus toegediend docetaxel had geen significante invloed op de AUC of C_{max} van een van beide actieve bestanddelen. Er trad wel vaker docetaxel-geïnduceerde neutropenie op.

Gelijktijdige toediening van Tyverb met irinotecan (indien toegediend als onderdeel van het FOLFIRI-behandelschema) resulteerde in een toename van ongeveer 40% in de AUC van SN-38, de actieve metaboliet van irinotecan. Het exacte mechanisme achter deze interactie is onbekend, maar er wordt aangenomen dat het voortkomt uit de remming van een of meer transporteiwitten door Tyverb. Er moet nauwkeurig op bijwerkingen gecontroleerd worden indien lapatinib gelijktijdig wordt toegediend met irinotecan, en een dosisreductie van irinotecan kan overwogen worden.

Lapatinib remt het transporteiwit Pgp *in vitro* bij klinisch relevante concentraties. Coadministratie van lapatinib met oraal toegediende digoxine resulteerde in een ongeveer 80% toename van de AUC van digoxine. Let op als lapatinib wordt toegediend samen met geneesmiddelen met een smalle therapeutische bandbreedte, die substraten van Pgp zijn. Een verlaging van de dosering van het Pgp substraat moet worden overwogen.

Lapatinib remt de transporteiwitten BCRP en OATP1B1 *in vitro*. De klinische relevantie van dit effect is nog niet vastgesteld. Er kan niet worden uitgesloten dat lapatinib effect zal hebben op de farmacokinetiek van BCRP-substraten (bijvoorbeeld topotecan) en OATP1B1-substraten (bijvoorbeeld rosuvastatine) (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdige toediening van Tyverb met capecitabine, letrozol of trastuzumab leidde niet tot een verandering van betekenis van de farmacokinetische eigenschappen van deze geneesmiddelen (of de metabolieten van capecitabine) of van Tyverb.

Interacties met voedsel en drank

De biobeschikbaarheid van lapatinib wordt door voedsel tot ongeveer viervoudig vergroot; de factor wordt medebepaald door het vetgehalte van de maaltijd. Bovendien is de biologische beschikbaarheid, afhankelijk van het soort voedsel, ongeveer 2 tot 3 maal hoger als lapatinib 1 uur na voedsel wordt ingenomen ten opzichte van inname 1 uur voor de eerste maaltijd van de dag (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Grapefruitsap kan CYP3A4 remmen in de darmwand en de biologische beschikbaarheid van Tyverb verhogen en dient daarom vermeden te worden tijdens de behandeling met Tyverb.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet aangeraden worden effectieve anticonceptie te gebruiken en niet zwanger te worden tijdens de behandeling met Tyverb en gedurende ten minste 5 dagen na de laatste dosis.

Zwangerschap

Er zijn niet voldoende gegevens bekend over het gebruik van Tyverb bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft reproductiviteitstoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor mensen is niet bekend.

Tyverb dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij dit duidelijk noodzakelijk is.

Borstvoeding

Er is nog niet vastgesteld of Tyverb veilig kan worden gebruikt tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven. Er is niet bekend of lapatinib in humane moedermelk wordt uitgescheiden. Bij ratten werd groeiachterstand waargenomen bij jongen die via moedermelk blootgesteld waren aan lapatinib. Vrouwen dienen het geven van borstvoeding te staken tijdens de behandeling met Tyverb en gedurende ten minste 5 dagen na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Tyverb bij vrouwen die zwanger kunnen worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tyverb heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Een schadelijk effect op dergelijke activiteiten kan niet worden voorspeld uit de farmacologie van lapatinib. De klinische status van de patiënt en het veiligheidsprofiel van lapatinib dienen meegewogen te worden als moet worden vastgesteld of de patiënt in staat is taken uit te voeren die beoordelingsvermogen vergen of die motorische of cognitieve vaardigheden vereisen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van lapatinib is geëvalueerd als monotherapie of in combinatie met andere chemotherapieregimes voor diverse typen kanker bij meer dan 20.000 patiënten, waaronder 198 patiënten die lapatinib in combinatie met capecitabine kregen toegediend, 149 patiënten die lapatinib in combinatie met trastuzumab kregen toegediend en 654 patiënten die lapatinib in combinatie met letrozol kregen toegediend (zie rubriek 5.1).

De meest vaak voorkomende bijwerkingen (> 25%) tijdens de behandeling met lapatinib waren van gastroïntestinale aard (zoals diarree, misselijkheid en braken) en uitslag. Palmoplantaire erythrodysesthesie (PPE) komt ook vaak voor (> 25%) wanneer lapatinib samen met capecitabine wordt toegediend. De incidentie van PPE was vergelijkbaar tussen de lapatinib plus capecitabine behandelarm en in de behandelarm die alleen capecitabine kreeg. Diarree was de meest voorkomende bijwerking leidend tot het staken van de behandeling indien lapatinib was toegediend in combinatie met capecitabine of met letrozol.

Er werden geen additionele bijwerkingen gemeld die werden geassocieerd met gebruik van lapatinib in combinatie met trastuzumab. Er was een toename in de incidentie van cardiale toxiciteit, maar deze bijwerkingen waren qua aard en ernst vergelijkbaar met de bijwerkingen die werden gemeld bij het klinisch programma van lapatinib (zie rubriek 4.4 – cardiale toxiciteit).

Deze gegevens zijn gebaseerd op blootstelling aan deze combinatie bij 149 patiënten in het hoofdonderzoek.

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn causaal geassocieerd met lapatinib monotherapie, of met lapatinib in combinatie met capecitabine, trastuzumab of letrozol.

Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden	overgevoeligheidsreacties waaronder anafylaxie (zie rubriek 4.3)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	anorexia
Psychische stoornissen	
Zeer vaak	insomnia *

Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	hoofdpijn [†]
Vaak	hoofdpijn*
Hartaandoeningen	
Vaak	afname van de linkerventrikel-ejectiefractie (zie rubriek 4.2, dosisreductie – hartproblemen en rubriek 4.4)
Niet bekend	ventriculaire aritmie/torsade de pointes, electrocardiogram QT verlengd**
Vaataandoeningen	
Zeer vaak	opvliegers [†]
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak	epistaxis [†] , hoesten [†] , dyspneu [†]
Soms	interstitiële longziekte / pneumonitis
Niet bekend	pulmonale arteriële hypertensie**.
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	diarree, die kan leiden tot dehydratie (zie rubriek 4.2 – dosisuitstel en dosisreductie – andere toxiciteiten en rubriek 4.4), misselijkheid, braken, dyspepsie*, stomatitis*, constipatie*, buikpijn*.
Vaak	constipatie [†]
Lever- en galaandoeningen	
Vaak	hyperbilirubinemie, hepatotoxiciteit (zie rubriek 4.4)
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	rash (waaronder acneïforme dermatitis) (zie rubriek 4.2 – dosisuitstel en dosisreductie – andere toxiciteiten), droge huid* [†] , palmoplantair erythrodysesthesie*, alopecia [†] , pruritus
Vaak	nagelafwijkingen waaronder paronychia
Niet bekend	ernstige cutane reacties, met inbegrip van Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN)**
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak	pijn in de ledematen* [†] , pijn in de rug* [†] , arthralgia [†]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	vermoeidheid, mucosale ontsteking*, asthenie [†]

*Deze bijwerkingen zijn waargenomen bij behandeling met lapatinib in combinatie met capecitabine

[†] Deze bijwerkingen zijn waargenomen bij behandeling met lapatinib in combinatie met letrozol

**Bijwerkingen uit spontane meldingen en uit de literatuur

Beschrijving van enkele bijwerkingen

Afgenomen linkerventrikel-ejectiefractie en QTc-interval prolongatie

Afname in de linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) is gemeld bij ongeveer 1% van de patiënten die lapatinib gebruikten. In meer dan 70% van de gevallen verliep dit asymptomatisch. De verminderde LVEF-waarden herstelden of verbeterden in meer dan 70% van de gevallen. Bij ongeveer 60% hiervan na staken van de behandeling met lapatinib en bij ongeveer 40% van de gevallen wanneer behandeling met lapatinib werd voortgezet. Bij ongeveer 0,3% van de patiënten die lapatinib als monotherapie gebruikten of in combinatie met andere anti-kankermiddelen, ging de afname van de LVEF gepaard met klinische symptomen. Deze bijwerkingen waren onder meer dyspneu, hartfalen en hartkloppingen. In het algemeen herstelde 58% van de patiënten met deze symptomen. Afname van de LVEF werd gemeld bij 2,5% van de patiënten, die lapatinib in combinatie met capecitabine gebruikten. In vergelijking hiermee werd dit gemeld bij 1,0% van de patiënten die alleen capecitabine gebruikten. Afname in de LVEF werd gemeld bij 3,1% van de patiënten die Tyverb kregen in combinatie met letrozol, vergeleken met 1,3% van de patiënten die letrozol en placebo hebben gekregen. LVEF-afname werd gemeld bij 6,7% van de patiënten die lapatinib kregen in combinatie met trastuzumab, in

vergelijking met 2,1% van de patiënten die enkel lapatinib kregen.

Een concentratieafhankelijke toename in QTcF (maximale gemiddelde $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 8,75 ms; 90% BI 4,08, 13,42) werd waargenomen in een specifieke QT-studie bij patiënten met gevorderde solide tumoren (zie rubriek 4.4).

Diarree

Diarree kwam voor bij ongeveer 65% van de patiënten die Tyverb in combinatie met capecitabine kregen, bij 64% van de patiënten die lapatinib in combinatie met letrozol kregen en bij 62% van de patiënten die lapatinib in combinatie met trastuzumab kregen. In de meeste gevallen ging het om diarree graad 1 of 2 en was het niet nodig om de behandeling met lapatinib te staken. De diarree reageerde goed op profylactische behandeling (zie rubriek 4.4). Echter, er zijn een paar gevallen van acuut nierfalen gemeld als complicatie van ernstige dehydratie vanwege diarree.

Rash

Rash kwam voor bij ongeveer 28% van de patiënten die Tyverb in combinatie met capecitabine kregen, bij 45% van de patiënten die Tyverb in combinatie met letrozol kregen en bij 23% van de patiënten die lapatinib in combinatie met trastuzumab kregen. De ernst van de uitslag was over het algemeen van een lage gradatie en leidde niet tot het staken van de behandeling met lapatinib. Artsen wordt geadviseerd om een huidonderzoek uit te voeren vóór de behandeling en regelmatig tijdens de behandeling. Patiënten die huidreacties ontwikkelen, moet worden geadviseerd om zonlicht te mijden en zich in te smeren met breed spectrum zonnemelk met beschermingsfactor 30 of meer (SPF \geq 30). Wanneer een huidreactie optreedt moet een algeheel lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd bij elk bezoek, tot een maand na het verdwijnen van de huidreacties. Patiënten met uitgebreide of aanhoudende huidreacties moeten doorverwezen worden naar een dermatoloog.

Hepatotoxiciteit

Het risico van door lapatinib veroorzaakte hepatotoxiciteit werd in verband gebracht met het dragerschap van de HLA-allelen DQA1*02:01 en DRB1*07:01 (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen specifiek tegengif voor de remming van EGFR (ErbB1) en/of HER2 (ErbB2) gemedieerde fosforylering van de tyrosinekinase. De maximale orale dosering lapatinib die in klinische studies is toegediend, is 1800 mg eenmaal daags.

Asymptomatische en symptomatische gevallen van overdosering zijn gemeld bij patiënten die met Tyverb zijn behandeld. Bij patiënten die maximaal 5000 mg lapatinib hadden ingenomen, waren de symptomen die zijn waargenomen onder meer voor lapatinib bekende bijwerkingen (zie rubriek 4.8) en in sommige gevallen pijn aan de hoofdhuid en/of slijmvliesontsteking. In een enkel geval nam een patiënt 9000 mg Tyverb in, waarna sinustachycardie (met een verder normaal ecg) werd gemeld.

Lapatinib wordt niet significant via de nieren uitgescheiden en wordt sterk gebonden aan plasma-eiwitten. Het is daarom niet te verwachten dat hemodialyse effectief zal zijn om de eliminatie van lapatinib te versnellen.

Verdere behandeling moet op klinische geleide gebeuren of, indien beschikbaar, zoals wordt aanbevolen door het nationale vergiftigingeninformatiecentrum.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, overige antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01XE07

Werkingsmechanisme

Lapatinib, een 4-anilinoquinazoline, is een remmer van het intracellulaire tyrosinekinasedomein van zowel EGFR- (ErbB1) als HER2- (ErbB2) receptoren (geschatte K_i^{app} waarden van respectievelijk 3nM en 13 nM) met een langzame dissociatie van deze receptoren (halfwaardetijd groter dan of gelijk aan 300 minuten). Lapatinib remt ErbB-gemedieerde tumorcelgroei *in vitro* en in diverse diermodellen.

De combinatie van lapatinib en trastuzumab kan complementaire werkingsmechanismen geven en ook mogelijk niet-overlappende mechanismen voor resistentie.

De groeiremmende effecten van lapatinib zijn geëvalueerd in met trastuzumab voorbehandelde cellijnen. Lapatinib behield een significante activiteit tegen geamplificeerde HER2-borstkankercellijnen geselecteerd voor langdurige groei *in vitro* in een trastuzumab-bevattend medium, en was synergistisch in combinatie met trastuzumab in deze cellijnen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Combinatiebehandeling met Tyverb en capecitabine

De werkzaamheid en veiligheid van Tyverb in combinatie met capecitabine bij borstkankerpatiënten met een goede prestatiestatus werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, fase III onderzoek. De patiënten die geschikt waren voor inclusie leden aan lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker met HER2- (ErbB2) overexpressie, die progressief was na een voorafgaande behandeling met onder meer taxanen, antracyclinen en trastuzumab. LVEF werd bij alle patiënten geëvalueerd (door middel van een echocardiogram [Echo] of *multi gated acquisition scan* [MUGA]) voordat de behandeling met Tyverb gestart werd om er zeker van te zijn dat de LVEF-uitgangswaarde binnen de gebruikelijke normaalwaarde grenzen lag. In klinische onderzoeken werd de LVEF gecontroleerd met intervallen van ongeveer acht weken tijdens de behandeling met Tyverb, om er zeker van te zijn dat deze niet daalde beneden de gebruikelijke normaalwaarde-ondergrens. De meerderheid van de LVEF-afnames (meer dan 60% van de gevallen) werd waargenomen tijdens de eerste negen weken behandeling. Er waren slechts beperkte gegevens beschikbaar over het langetermijneffect.

Patiënten werden gerandomiseerd om ofwel Tyverb 1250 mg eenmaal daags (continu) plus capecitabine (2000 mg/m²/dag op dagen 1-14 in een 21 dagen durende kuur) te krijgen ofwel om alleen capecitabine (2500 mg/m²/dag op dagen 1-14 in een 21 dagen durende kuur) te krijgen. Het primaire eindpunt was de tijd tot progressie (TTP). Analyses werden uitgevoerd door de onderzoekers, die bij het onderzoek waren betrokken en door een onafhankelijke beoordelingscommissie, die geblindeerd was voor de behandelarmen. Het onderzoek werd gestopt op basis van de resultaten van een van tevoren gespecificeerde interim-analyse die een verbetering van de TTP liet zien bij patiënten die Tyverb in combinatie met capecitabine ontvingen. Vijfenzeventig extra patiënten werden geïncludeerd in het onderzoek in de periode tussen de interim-analyse en het eind van de inclusie. De analyses van de onderzoekers op de data zoals beschikbaar aan het eind van de inclusie periode, worden in tabel 1 weergegeven.

Tabel 1 Tijd tot progressie (TTP) data van onderzoek EGF100151 (Tyverb/capecitabine)

	Onderzoekers-analyse	
	Tyverb (1250 mg/dag + capecitabine (2000 mg/m²/dag, dagen 1-14 q21 dagen)	Capecitabine (2500 mg/m²/dag, dagen 1-14 q21 dagen)
	(N = 198)	(N = 201)
TTP incidentie, aantal	121	126
Mediane TTP, weken	23,9	18,3
Hazard ratio	0,72	
(95% BI)	(0,56; 0,92)	
p-waarde	0,008	

De onafhankelijke analyse van de data liet eveneens zien dat Tyverb gegeven in combinatie met capecitabine significant de tijd tot progressie verbeterde (relatief risico 0,57 [95% BI 0,43; 0,77] p=0,0001) in vergelijking met capecitabine monotherapie.

De resultaten van een hernieuwde analyse van de totale overlevingsdata tot 28 september 2007 worden in tabel 2 weergegeven:

Tabel 2 Totale overlevingsdata van onderzoek EGF100151 (Tyverb/capecitabine)

	Tyverb (1250 mg/dag + capecitabine (2000 mg/m²/dag, dagen 1-14 q21 dagen)	Capecitabine (2500 mg/m²/dag, dagen 1-14 q21 dagen)
	(N = 207)	(N = 201)
Aantal overleden personen	148	154
Mediane overleving, weken	74,0	65,9
Hazard ratio	0,9	
(95% BI)	(0,71; 1,12)	
p-waarde	0,3	

In de combinatie-arm was sprake van 4 (2%) progressies in het centrale zenuwstelsel in vergelijking met 13 (6%) progressies in de arm die alleen capecitabine gebruikte.

Er zijn gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en de veiligheid van Tyverb in combinatie met capecitabine vergeleken met trastuzumab in combinatie met capecitabine. Een gerandomiseerd fase III-onderzoek (EGF111438) (N=540) vergeleek het effect van de twee behandelingschema's op de incidentie van het CZS als plaats van eerste recidief bij vrouwen met HER2-overexpressieve gemetastaseerde borstkanker. Patiënten werden gerandomiseerd óf naar eenmaal daags Tyverb 1250 mg (continu) plus capecitabine (2000 mg/m²/dag op dagen 1-14, elke 21 dagen), of naar trastuzumab (oplaaddosering 8 mg/kg gevolgd door 6 mg/kg q3 wekelijkse infusen) plus capecitabine (2500 mg/m²/dag op dagen 1-14, elke 21 dagen). De randomisatie werd gestratificeerd op basis van eerdere trastuzumabbehandeling en het aantal eerdere behandelingen vanwege metastaserende ziekte. Het onderzoek werd gestaakt aangezien de interimanalyse (N=475) een lage incidentie liet zien van CZS-gebeurtenissen en superieure werkzaamheid van de trastuzumab plus capecitabine-arm met betrekking tot progressievrije overleving en totale overleving (zie de resultaten van de eindanalyse in tabel 3).

In de Tyverb plus capecitabine-arm was bij 8 patiënten (3,2%) CZS de eerste plaats van progressie, vergeleken met 12 patiënten (4,8%) in de trastuzumab plus capecitabine-arm.

Lapatinib effect op CZS-metastase

Lapatinib heeft in termen van objectieve respons matige activiteit laten zien bij de behandeling van vastgestelde CZS-metastasen. In de preventie van CZS-metastasen in de stadia metastase en vroege borstkanker, is de waargenomen activiteit beperkt.

Tabel 3 Analyse van door de onderzoeker beoordeelde progressievrije overleving

(progression-free survival, PFS) en totale overleving (overall survival, OS)

	Door de onderzoeker beoordeelde progressievrije overleving (PFS)		Totale overleving (OS)	
	Tyverb (1250 mg/dag) + capecitabine (2000 mg/m ² /dag, dagen 1-14 q21 dagen)	Trastuzumab (oplaaddosering 8 mg/kg gevolgd door 6 mg/kg q3 wekelijkse infusen) + capecitabine (2500 mg/m ² /dag, dagen 1-14 q21 dagen)	Tyverb (1250 mg/dag) + capecitabine (2000 mg/m ² /dag, dagen 1-14 q21 dagen)	Trastuzumab (oplaaddosering 8 mg/kg gevolgd door 6 mg/kg q3 wekelijkse infusen) + capecitabine (2500 mg/m ² /dag, dagen 1-14 q21 dagen)
ITT populatie				
N	271	269	271	269
Aantal (%) met gebeurtenis ¹	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
Kaplan-Meier schatting, maanden^a				
Mediaan (95% BI)	6,6 (5,7; 8,1)	8,0 (6,1; 8,9)	22,7 (19,5; -)	27,3 (23,7; -)
Gestratificeerde Hazard ratio^b				
HR (95% BI)	1,30 (1,04; 1,64)		1,34 (0,95; 1,90)	
p-waarde	0,021		0,095	
Personen die eerder trastuzumab hadden gekregen*				
N	167	159	167	159
Aantal (%) met gebeurtenis ¹	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Mediaan (95% BI)	6,6 (5,7; 8,3)	6,1 (5,7; 8,0)	22,7 (20,1; -)	27,3 (22,5; 33,6)
HR (95% BI)	1,13 (0,85; 1,50)		1,18 (0,76; 1,83)	
Personen die niet eerder trastuzumab hadden gekregen*				
N	104	110	104	110
Aantal (%) met gebeurtenis ¹	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Mediaan (95% BI)	6,3 (5,6; 8,1)	10,9 (8,3; 15,0)	NE ² (14,6; -)	NE ² (21,6; -)
HR (95% BI)	1,70 (1,15; 2,50)		1,67 (0,94; 2,96)	
BI = betrouwbaarheidsinterval				
a. PFS was gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot de eerste datum van ziekteprogressie of tot overlijden door welke oorzaak dan ook, of tot de datum van beoordeling.				
b. Pike schatting van de hazard ratio van de behandeling, < 1 geeft een lager risico aan voor Tyverb plus capecitabine vergeleken met trastuzumab plus capecitabine.				
1. PFS-gebeurtenis is progressief of overlijden en OS-gebeurtenis is overlijden door welke oorzaak dan ook.				
2. NE=mediaan werd niet gehaald.				
* Post hoc analyse				

Combinatiebehandeling met Tyverb en trastuzumab

De werkzaamheid en veiligheid van lapatinib in combinatie met trastuzumab bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker zijn geëvalueerd in een gerandomiseerd onderzoek. De patiënten die geschikt waren voor inclusie waren vrouwen met gemetastaseerde geamplificeerde (of eiwit-

overexpressie) ErbB2-gen borstkanker in stadium IV die al eerder een behandeling met antracyclinen en taxanen hadden ondergaan. Tevens moesten de patiënten, volgens het protocol, door de onderzoekers gemelde progressie vertonen tijdens het meest recente trastuzumab-bevattende behandelingsregime, in de metastatische fase van de ziekte. Het mediane aantal eerdere trastuzumab-bevattende behandelingen was drie. Patiënten werden gerandomiseerd óf naar eenmaal daags oraal lapatinib 1000 mg met 4 mg/kg trastuzumab toegediend als intraveneuze oplaaddosis, gevolgd door 2 mg/kg intraveneus per week (N=148), óf naar eenmaal daags oraal lapatinib 1500 mg (N=148). Patiënten die, na minstens 4 weken behandeld te zijn met lapatinib monotherapie, objectief progressie van de ziekte vertoonden, kwamen in aanmerking voor een overstap naar combinatietherapie. Van de 148 patiënten die monotherapie kregen, hebben 77 patiënten (52%) er ten tijde van de ziekteprogressie voor gekozen om over te stappen naar de combinatietherapie.

Het primaire eindpunt voor de studie was progressievrije overleving (PFS) met responspercentage en totale overleving (OS) als secundaire eindpunten. De mediane leeftijd was 51 jaar en 13% van de patiënten was 65 jaar of ouder. Vierennegentig procent (94%) was Kausasisch. De meeste patiënten, in beide behandelarmen, hadden uitzaaiingen naar de inwendige organen (totaal 215 [73%] patiënten). Ook waren 150 patiënten (50%) hormoonreceptor- negatief. Een overzicht van de werkzaamheidseindpunten en totale overlevingsdata staan in tabel 4. Resultaten van een subgroep-analyse, gebaseerd op een vooraf bepaalde stratificatie-factor (hormoonreceptor-status) staan in tabel 5.

Tabel 4 Progressievrije overleving en totale overlevingsdata (Tyverb / trastuzumab)

	Lapatinib plus trastuzumab (N = 148)	Alleen Lapatinib (N = 148)
Mediane PFS¹, weken (95% BI)	12,0 (8,1; 16,0)	8,1 (7,6; 9,0)
Hazard ratio (95% BI)	0,73 (0,57; 0,93)	
P-waarde	0,008	
Responspercentage (95% BI)	10,3 (5,9; 16,4)	6,9 (3,4; 12,3)
Overleden	105	113
Mediane totale overleving¹, maanden (95% BI)	14,0 (11,9; 17,2)	9,5 (7,6; 12,0)
Hazard ratio (95% BI)	0,74 (0,57; 0,97)	
P- waarde	0,026	

PFS = progressievrije overleving (progression-free survival); BI = Betrouwbaarheidsinterval.

¹Kaplan-Meier- schattingen

Tabel 5 Samenvatting van PFS en OS in onderzoeken met hormoonreceptor-negatieve patiënten

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

Combinatiebehandeling met Tyverb en letrozol

Tyverb is onderzocht in combinatie met letrozol voor de behandeling van vrouwen in de postmenopauze met hormoonreceptor-positieve (oestrogenreceptor- (ER) positief en/of progesteronreceptor(PgR) positieve) gevorderde of gemetastaseerde borstkanker.

De fase III studie (EGF30008) was gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd. In de studie

werden patiënten geïncludeerd, die niet eerder behandeld waren voor gemetastaseerde ziekte.

In de populatie met HER2-overexpressie hadden slechts 2 patiënten eerder trastuzumab gebruikt, 2 patiënten hadden een aromatase remmer gebruikt en ongeveer de helft was eerder behandeld met tamoxifen.

Patiënten werden gerandomiseerd naar een groep met letrozol 2,5 mg eenmaal daags en Tyverb 1500 mg eenmaal daags of naar een groep met letrozol en placebo. Randomisatie was gestratificeerd voor de ziektelocaties en voor het tijdstip van stoppen met de laatste adjuvante anti-oestrogeentherapie. De HER2-receptorstatus werd retrospectief vastgesteld door een centraal laboratorium. Van alle patiënten die waren gerandomiseerd, hadden 219 patiënten een tumor met overexpressie van de HER2-receptor. Dit was de vooraf gespecificeerde primaire populatie voor de werkzaamheidsanalyse. Er waren 952 patiënten met HER2-negatieve tumoren en een totaal van 115 patiënten bij wie de tumor HER2-status onbevestigd bleef (geen tumorweefsel, geen testresultaat of een andere reden).

Bij patiënten met gemetastaseerd borstcarcinoom met HER2-overexpressie, was de door de onderzoekers vastgestelde progressievrije overleving significant hoger met letrozol in combinatie met Tyverb dan met letrozol en placebo. In de HER2-negatieve populatie was er geen voordeel in progressievrije overleving van letrozol in combinatie met Tyverb vergeleken met letrozol en placebo (zie tabel 6).

Tabel 6 Progressievrije overlevingsdata van onderzoek EGF30008 (Tyverb/letrozol)

	HER2-overexpressie populatie		HER2-negatieve populatie	
	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
Mediane progressievrije overleving, weken (95% BI)	35,4 (24,1; 39,4)	13,0 (12,0; 23,7)	59,7 (48,6; 69,7)	58,3 (47,9; 62,0)
Hazard ratio	0,71 (0,53; 0,96)		0,90 (0,77; 1,05)	
P-waarde	0,019		0,188	
Objectieve responspercentage (ORR)	27,9%	14,8%	32,6%	31,6%
Odds ratio	0,4 (0,2; 0,9)		0,9 (0,7; 1,3)	
P-waarde	0,021		0,26	
Clinical benefit rate (CBR)	47,7%	28,7%	58,2%	31,6%
Odds ratio	0,4 (0,2; 0,8)		1,0 (0,7; 1,2)	
P-waarde	0,003		0,199	
BI=betrouwbaarheidsinterval HER2 overexpressie=IHC 3+ en/of FISH-positief, HER2-negatief=IHC 0,1+ of 2+ en/of FISH-negatief Clinical benefit rate vastgesteld als complete en partiële respons en stabiele ziekte gedurende zes maanden of langer				

Op het moment van de finale PFS-analyse (met een mediane follow-up van 2,64 jaar) waren de totale overlevingsdata nog niet volledig en was er geen significant verschil tussen de behandelingsgroepen in de HER2-positieve populatie; dit was in de additionele follow-up niet gewijzigd (> 7,5 jaar mediane follow-up; tabel 7).

Tabel 7 Totale overlevingsresultaten van onderzoek EGF30008 (alleen in de HER2-positieve populatie)

	Tyverb 1500 mg/dag + Letrozol 2,5 mg/dag N = 111	Letrozol 2,5 mg/dag + placebo N = 108
Vooraf geplande OS-analyse (uitgevoerd op het moment van de finale PFS-analyse, 3 juni 2008)		
Mediane follow-up (jaren)	2,64	2,64
Overlijden (%)	50 (45)	54 (50)
Hazard ratio^a (95% BI), p-waarde^b	0,77 (0,52; 1,14); 0,185	
Finale OS-analyse (post-hoc-analyse, 7 augustus 2013)		
Mediane follow-up (jaren)	7,78	7,55
Overlijden (%)	86 (77)	78 (72)
Hazard ratio (95% BI), p-waarde	0,97 (0,07; 1,33); 0,848	
Mediane waarden van Kaplan-Meier-analyse; HR en p-waarden van Cox regressiemodellen aangepast voor belangrijke prognostische factoren.		
a. Schatting van de hazard ratio van de behandeling, waarbij < 1 een lager risico met letrozol 2,5 mg + lapatinib 1500 mg aangeeft, vergeleken met letrozol 2,5 mg + placebo.		
b. P-waarde van Cox regressiemodel, gestratificeerd voor de plaats van de ziekte en voorafgaande anti-adjuvante therapie bij de screening.		

Cardiale electrofysiologie

Het effect van lapatinib op het QT-interval werd geëvalueerd in een enkelblinde, placebogecontroleerde, crossover-studie met enkelvoudige opeenvolging (placebo en actieve behandeling) bij patiënten met gevorderde solide tumoren (EGF114271) (n=58). Gedurende de 4-daagse behandelingsperiode werden drie doses overeenkomstige placebo toegediend met een tussenpoos van 12 uur, 's morgens en 's avonds op Dag 1 en 's morgens op Dag 2. Dit werd gevolgd door drie doses lapatinib 2000 mg op dezelfde manier toegediend. Metingen, met inbegrip van electrocardiogrammen (ECGs) en farmacokinetische monsters, werden genomen bij aanvang en op dezelfde tijdstippen op Dag 2 en Dag 4.

In de evalueerbare populatie (n=37) werd de maximale gemiddelde $\Delta\Delta\text{QTcF}$ (90% BI) van 8,75 ms (4,08; 13,42) 10 uur na inname van de derde dosis lapatinib 2000 mg waargenomen. De $\Delta\Delta\text{QTcF}$ overschreed de drempel van 5 ms en de bovengrens 90% BIs overschreden de drempel van 10 ms op verschillende tijdstippen. De resultaten voor de farmacodynamiek-populatie (n=52) waren in lijn met deze van de evalueerbare populatie (maximale $\Delta\Delta\text{QTcF}$ (90% BI) van 7,91 ms (4,13; 11,68) waargenomen 10 uur na inname van de derde dosis lapatinib 2000 mg).

Er is een positieve relatie tussen de lapatinib plasmaconcentraties en $\Delta\Delta\text{QTcF}$. Een maximum gemiddelde lapatinibconcentratie van 3920 (3450-4460) ng/ml (geometrisch gemiddelde/95% BI) werd bereikt. Dit overschreed de geometrisch gemiddelde $C_{\text{max,ss}}$ en de 95% BI-waarden die waargenomen werden bij de goedgekeurde doseringsregimes. Een verdere toename van de piekblootstelling aan lapatinib kan worden verwacht wanneer lapatinib herhaaldelijk wordt ingenomen met voedsel (zie rubriek 4.2 en 5.2) of gelijktijdig met sterke CYP3A4-remmers. Wanneer lapatinib genomen wordt in combinatie met sterke CYP3A4-remmers, kan verwacht worden dat het QTc-interval verlengd wordt met 16,1 ms (12,6; 20,3 ms) zoals aangetoond in een voorspellend model (zie rubriek 4.4).

Effecten van voedsel op de lapatinib blootstelling

De biologische beschikbaarheid en daarmee de plasmaconcentraties van lapatinib worden verhoogd door voedsel, afhankelijk van de samenstelling en het tijdstip van de maaltijd. De dosering van lapatinib een uur na een maaltijd resulteert in een ongeveer 2 tot 3 maal hogere systemische

blootstelling, vergeleken met een dosering een uur voor een maaltijd (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Tyverb in alle subgroepen van pediatrische patiënten met borstkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid na orale toediening van lapatinib is onbekend; deze is echter niet volledig en variabel (ongeveer 70% variatiecoëfficiënt in de AUC). De serumconcentraties zijn zichtbaar na een gemiddelde vertraging van 0,25 uur (variërend van 0 tot 1,5 uur). De piekplasmaconcentraties (C_{max}) van lapatinib worden ongeveer vier uur na toediening bereikt. De dagelijkse dosering van 1250 mg geeft steady-state geometrisch gemiddelde (variatiecoëfficiënt) C_{max} waarden van 2,43 (76%) $\mu\text{g/ml}$ en AUC-waarden van 36,2 (79%) $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$.

De systemische blootstelling aan lapatinib is verhoogd als het met voedsel wordt toegediend. De lapatinib AUC-waarden waren ongeveer drie- en viermaal hoger (C_{max} ongeveer 2,5-3 maal hoger) als het werd toegediend met respectievelijk een vetarme (5% vet [500 calorieën]) of met een zeer vetrijke (50% vet [1000 calorieën]) maaltijd, vergeleken met toediening bij vasten. De systemische blootstelling van lapatinib wordt eveneens beïnvloed door het tijdstip van de toediening ten opzichte van de voedselinname. De gemiddelde AUC-waarden waren respectievelijk ongeveer 2 en 3 maal hoger als lapatinib werd toegediend 1 uur na een maaltijd met weinig vet of een maaltijd met veel vet ten opzichte van een ontbijt met weinig vet bij dosering 1 uur voor het ontbijt.

Distributie

Lapatinib wordt sterk gebonden (meer dan 99%) aan albumine- en alfa-1-acid glycoproteïne. *In vitro* onderzoeken laten zien dat lapatinib een substraat is voor de transporteiwitten BCRP (ABCG1) en p-glycoproteïne (ABCB1). *In vitro* is bij lapatinib ook aangetoond dat het de efflux transporteiwitten afremt, evenals de hepatische opnametransporteiwit OATP1B1, in klinisch relevante concentraties (IC_{50} -waarden waren gelijk aan 2,3 $\mu\text{g/ml}$). De klinische significantie van deze effecten op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen of op de farmacologische activiteit van andere cytostatica is onbekend.

Biotransformatie

Lapatinib wordt uitgebreid gemetaboliseerd, voornamelijk via CYP3A4 en CYP3A5, met geringe bijdragen van CYP2C19 en CYP2C8 tot een variëteit aan geoxideerde metabolieten. Geen van deze metabolieten wordt voor meer dan 14% van de uitgescheiden dosis in de feces teruggevonden of voor meer dan 10% van de lapatinibconcentratie in plasma aangetroffen.

In vitro remt lapatinib CYP3A (K_i 0,6 tot 2,3 $\mu\text{g/ml}$) en CYP2C8 (0,3 $\mu\text{g/ml}$) in klinisch relevante concentraties. Lapatinib remde de volgende enzymen in humane levermicrosomen niet significant: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6 of UGT-enzymen (*in vitro* waren de IC_{50} -waarden hoger dan of gelijk aan 6,9 $\mu\text{g/ml}$).

Eliminatie

De halfwaardetijd van lapatinib gemeten na een eenmalige dosis neemt toe naarmate de dosis toeneemt. De dagelijkse dosering van lapatinib resulteert echter in het bereiken van een steady-state binnen 6 tot 7 dagen, wat een effectieve halfwaardetijd betekent van 24 uur. Lapatinib wordt voornamelijk geëlimineerd door metabolisme via CYP3A4/5. Uitscheiding via de gal kan ook bijdragen aan de eliminatie. De primaire uitscheidingsroute van lapatinib en zijn metabolieten is via de feces. In de feces werd gemiddeld 27% (variatie van 3 tot 67%) onveranderd lapatinib aangetroffen na een orale dosis. Minder dan 2% van de toegediende orale dosering wordt (als lapatinib en

metabolieten) via de urine uitgescheiden.

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van lapatinib is niet specifiek bestudeerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie of bij patiënten die hemodialyse ondergaan. De beschikbare gegevens suggereren dat er geen dosisaanpassing nodig is bij patiënten met een licht of matig verminderde nierfunctie.

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van lapatinib is onderzocht bij patiënten met een matig (n=8) tot ernstig (n=4) verminderde leverfunctie (Child-Pugh scores van respectievelijk 7-9 en hoger dan 9) en bij 8 gezonde controlepersonen. De systemische concentratie (AUC) lapatinib na een eenmalige orale dosis van 100 mg nam toe met ongeveer 56% en 85% bij patiënten met respectievelijk matig en ernstig verminderde leverfunctie. De toediening van lapatinib aan patiënten met een verminderde leverfunctie dient met voorzichtigheid te gebeuren bij aanvang van de therapie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Lapatinib is bij zwangere ratten en konijnen bestudeerd in doseringen van 30, 60 en 120 mg/kg/dag. Er waren geen teratogene effecten. Er traden echter bij ratten wel lichte afwijkingen op (umbilicus-arterie links, cervicale rib en vroegtijdige ossificatie) bij doseringen van ≥ 60 mg/kg/dag (viermaal de verwachte klinische concentratie bij de mens). Bij konijnen is lapatinib in verband gebracht met zwangerschapstoxiciteit bij doseringen van 60 en 120 mg/kg/dag (respectievelijk 8% en 23% van de verwachte menselijke klinische concentratie) en abortussen bij 120 mg/kg/dag. Bij een dosering van ≥ 60 mg/kg/dag werden afname van het foetaal lichaamsgewicht en geringe skeletafwijkingen gezien. Bij ratten trad in een pre- en postnatale ontwikkelingsstudie met doseringen van 60 mg/kg/dag of hoger (5x de verwachte menselijke klinische concentratie) een afname in overleving van de jongen op tussen de geboorte en de 21^{ste} postnatale dag. De hoogste dosering waarbij geen effect optrad in deze studie bedroeg 20 mg/kg/dag.

In vergelijking met mensen die 1250 mg lapatinib kregen, werden in studies bij orale toediening van lapatinib naar de carcinogeniciteit, ernstige huidlesies gezien bij de hoogst geteste doses. De hoogst geteste doses resulteren in een blootstelling die is gebaseerd op een maximaal 2-voudige verhoging van de AUC bij muizen en mannetjesratten en op een maximaal 15-voudige verhoging van de AUC bij vrouwtjesratten. Er was geen bewijs voor carcinogeniciteit bij muizen. Bij ratten was de incidentie van benigne haemangioma van de mesenterische lymfeknopen hoger in sommige groepen dan in de overeenkomstige controlegroepen. In vergelijking met mensen, die eenmaal daags 1250 mg lapatinib kregen, was er bij vrouwtjesratten bij een 7-10-voudige blootstelling ook een toename van nierinfarcten en papilnecrose waargenomen. De relevantie van deze bevindingen bij mensen is onzeker.

Er waren geen effecten bij ratten op het functioneren van de mannelijke of vrouwelijke geslachtsklieren, het paargedrag of de vruchtbaarheid in doseringen tot 120 mg/kg/dag (vrouwen) en tot 180 mg/kg/dag (mannen) (respectievelijk acht- en driemaal de verwachte menselijke klinische concentratie). Het effect op de menselijke vruchtbaarheid is niet bekend.

Lapatinib bleek niet clastogeen of mutageen in een reeks analyses waaronder de analyse van de chromosoomafwijkingen bij de Chinese dwerghamster, de Ames assay, humaan lymfocytenchromosoomafwijkingen assay en een *in vivo* assay van chromosoomafwijkingen in beenmerg van ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Povidon (K30)
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Hypromellose
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol (400)
Polysorbaat 80
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakkingen

2 jaar

Flessen

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tyverb wordt geleverd in blisterverpakkingen of flessen.

Blisterverpakkingen

Tyverb/capecitabine combinatiedosering

Elke verpakking van Tyverb bevat 70 filmomhulde tabletten in blisterverpakking (polyamide/aluminium/polyvinylchloride/aluminium) met 10 tabletten elk. Elke blisterverpakking heeft een perforatie in het midden zodat de blisters gescheiden kunnen worden tot een dagelijkse dosis van 5 tabletten.

Multiverpakkingen bevatten 140 (2 verpakkingen van 70) filmomhulde tabletten.

Tyverb/aromatase remmer combinatiedosering

Elke verpakking van Tyverb bevat 84 filmomhulde tabletten in blisterverpakking (polyamide/aluminium/polyvinylchloride/aluminium) met 12 tabletten elk. Elke blisterverpakking heeft een perforatie in het midden zodat de blisters gescheiden kunnen worden tot een dagelijkse dosis van 6 tabletten.

Flessen

Tyverb wordt ook geleverd in zogenaamde 'high density' polyethyleen flessen (HDPE) met een kindvriendelijke polypropyleen dop. De flessen bevatten 70, 84, 105 of 140 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/440/001-007

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 juni 2008

Datum van laatste verlenging: 19 september 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

26 oktober 2020

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.