

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lapatinib Newbury 250 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder lapatinibditosylatmonohydrat tilsvarende 250 mg lapatinib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Ovale, bikonvekse, offwhite, filmdrasjerte tabletter, merket med "250" på den ene siden.
Ca.17 x 8 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Lapatinib er indisert til behandling av voksne brystkreftpasienter hvor tumor overuttrykker HER2 (ErbB2);

- i kombinasjon med kapecitabin hos pasienter med avansert eller metastatisk sykdom som har hatt progresjon etter behandling som har omfattet antrasykliner og taksaner og behandling med trastuzumab i metastatisk setting (se pkt. 5.1).
- i kombinasjon med trastuzumab hos pasienter med hormonreseptor-negativ metastatisk sykdom som har hatt progresjon ved tidligere behandling(er) med trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi (se pkt. 5.1).
- i kombinasjon med en aromatasehemmer hos postmenopausale kvinner med hormonreseptor-positiv metastatisk sykdom, hvor kjemoterapi ikke er aktuelt. Pasientene i registreringsstudien var ikke tidligere behandlet med trastuzumab eller en aromatasehemmer (se pkt. 4.4 og 5.1). For denne pasientpopulasjonen er det ingen tilgjengelige data på effekten av denne kombinasjonen sammenlignet med en kombinasjon av trastuzumab og en aromatasehemmer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med lapatinib bør bare initieres av lege med erfaring fra administrering av legemidler mot kreft.

Tumorer som overuttrykker HER2 (ErbB2) er definert av IHC3+, eller IHC2+ med genamplifisering eller kun genamplifisering. HER2-status bør bestemmes ved å bruke nøyaktige og validerte metoder.

Dosering

Dosering av lapatinib i kombinasjon med kapecitabin

Den anbefalte dosen av Lapatinib Newbury er 1250 mg (dvs. fem tabletter) én gang daglig tatt kontinuerlig.

Den anbefalte dosen av kapecitabin er 2000 mg/m²/dag tatt som 2 doser med 12 timers mellomrom på dagene 1-14 i en 21 dagers syklus (se pkt. 5.1). Kapecitabin bør tas sammen med mat eller innen 30 minutter etter mat. Se preparatomtalen til kapecitabin.

Dosering av lapatinib i kombinasjon med trastuzumab

Den anbefalte dosen av Lapatinib Newbury er 1000 mg (dvs. fire tabletter) én gang daglig tatt kontinuerlig.

Den anbefalte dosen av trastuzumab er 4 mg/kg administrert som en intravenøs bolusdose, etterfulgt av 2 mg/kg administrert intravenøst ukentlig (se pkt. 5.1). Se preparatomtalen til trastuzumab.

Dosering av lapatinib i kombinasjon med en aromatasehemmer

Den anbefalte dosen av Lapatinib Newbury er 1500 mg (dvs. seks tabletter) én gang daglig tatt kontinuerlig. Se preparatomtalen til den samtidig administrerte aromatasehemmeren for informasjon om dosering.

Doseutsettelse og dosereduksjon

Kardiologiske hendelser

Lapatinib bør seponeres hos pasienter med symptomer som kan assosieres med redusert venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) av grad 3 eller høyere i henhold til NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), eller hvis LVEF reduseres til under institusjonens nedre normalgrense (se pkt. 4.4). Behandlingen med lapatinib kan gjenopptas ved en redusert dose (750 mg/dag når administrert sammen med trastuzumab, 1000 mg/dag når administrert sammen med kapecitabin eller 1250 mg/dag når administrert sammen med en aromatasehemmer) etter minimum 2 uker og hvis LVEF normaliseres og pasienten er asymptomatisk.

Interstitiell lungesykdom / pneumonitt

Lapatinib bør seponeres hos pasienter som får symptomer av grad 3 eller høyere i henhold til NCI CTCAE (se pkt. 4.4).

Diaré

Dosering av lapatinib bør avbrytes hos pasienter som får diaré av grad 3 i henhold til NCI CTCAE, eller grad 1 eller 2 i tillegg til andre kompliserende faktorer (moderate til alvorlige abdominale kramper, kvalme eller oppkast av grad 2 eller høyere i henhold til NCI CTCAE, redusert funksjonstilstand, feber, sepsis, nøyтроpeni, blod i avføringen eller dehydrering) (se pkt. 4.4 og 4.8). Lapatinib Newbury kan gjenopptas ved en lavere dose (redusert fra 1000 mg/dag til 750 mg/dag, fra 1250 mg/dag til 1000 mg/dag eller fra 1500 mg/dag til 1250 mg/dag) når diareen forbedres til grad 1 eller mindre. Dosering av Lapatinib Newbury bør seponeres permanent hos pasienter som får diaré av grad 4 i henhold til NCI CTCAE.

Annen toksisitet

Seponering eller utsettelse av neste dose av lapatinib kan vurderes når en pasient utvikler toksisitet av grad 2 eller høyere i henhold til NCI CTCAE. Når toksisiteten bedres til grad 1 eller mindre, kan doseringen gjenopptas ved 1000 mg/dag dersom administrert sammen med trastuzumab, 1250 mg/dag dersom administrert sammen med kapecitabin, eller 1500 mg/dag dersom administrert sammen med en aromatasehemmer. Dersom toksisiteten kommer tilbake, bør behandlingen med lapatinib gjenopptas ved en redusert dose (750 mg/dag dersom administrert sammen med trastuzumab, 1000 mg/dag dersom administrert sammen med kapecitabin eller 1250 mg dersom administrert sammen med en aromatasehemmer).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejusteringer er nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, da det ikke er noen erfaring fra bruk av lapatinib hos denne pasientgruppen (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Lapatinib skal seponeres dersom endringene i leverfunksjonen er alvorlige. Behandlingen skal ikke gjenopptas (se pkt. 4.4).

Administrering av lapatinib til pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon bør gjøres med forsiktighet på grunn av økt eksponering for virkestoffet. Det finnes ikke tilstrekkelige data til at anbefalinger for dosejusteringer kan gis (se pkt. 5.2).

Eldre

Det foreligger kun begrensede data på bruk av lapatinib / kapecitabin og lapatinib / trastuzumab hos pasienter ≥ 65 år.

Av det totale antallet pasienter med hormonreseptor-positiv metastatisk brystkreft inkludert i den kliniske fase III-studien av lapatinib i kombinasjon med letrozol ("Intent to treat"-populasjon N = 642), var 44 % av pasientene ≥ 65 år. Det ble ikke observert forskjell i effekt og sikkerhet av lapatinib i kombinasjon med letrozol mellom disse pasientene og pasientene under 65 år.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av lapatinib hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Lapatinib Newbury er til oral bruk.

Den daglige dosen av Lapatinib Newbury bør ikke deles opp. Tablettene skal svelges hele for å sikre at hele dosen administreres. Lapatinib Newbury bør tas minst én time før eller minst én time etter mat. For å redusere variabilitet hos hver enkelt pasient, bør administreringen standardiseres i forhold til måltider, for eksempel alltid tas én time før et måltid (se pkt. 4.5 og 5.2 for informasjon om absorpsjon).

Glemte doser skal ikke erstattes og doseringen skal gjenopptas ved den neste planlagte daglige dosen (se pkt. 4.9).

For legemidler som administreres samtidig, se deres respektive preparatomtaler for informasjon om dosering, dosereduksjon, kontraindikasjoner og sikkerhetsinformasjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Data har vist at lapatinib i kombinasjon med kjemoterapi er mindre effektiv enn trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi.

Kardiotoksitet

Behandling med lapatinib er forbundet med rapporter om reduksjon i LVEF (se pkt. 4.8). Lapatinib er ikke undersøkt hos pasienter med symptomatisk hjertesvikt. Forsiktighet bør utvises dersom Lapatinib Newbury skal administreres til pasienter som har tilstander som kan forverre funksjonen til venstre ventrikel (inkludert samtidig administrering med potensielt kardiotoksiske legemidler). Undersøkelse av hjertefunksjon, inkludert LVEF-status, bør utføres for alle pasienter før oppstart av behandling med Lapatinib Newbury for å forsikre at pasienten har en baseline LVEF som er innenfor institusjonens normalgrenser. Evalueringen av LVEF bør fortsettes under behandling med lapatinib for å forsikre at

LVEF ikke synker til et uakseptabelt nivå (se pkt. 4.2). I noen tilfeller kan reduksjon i LVEF være alvorlig og føre til hjertesvikt. Fatale tilfeller er rapportert, men kausaliteten er uklar. I studier knyttet til det kliniske utviklingsprogrammet til lapatinib har kardiologiske hendelser inkludert LVEF-reduksjoner blitt rapportert hos ca. 1 % av pasientene. Symptomatiske LVEF-reduksjoner ble observert hos ca. 0,3 % av pasientene som fikk lapatinib. Ved administrasjon av lapatinib i kombinasjon med trastuzumab i metastatisk setting, var imidlertid forekomsten av kardiologiske hendelser inkludert LVEF-reduksjoner høyere (7 %) sammenlignet med armen med kun lapatinib (2 %) i den pivotale studien. Type og alvorlighetsgrad av de kardiologiske hendelsene observert i denne studien var sammenlignbare med det som tidligere er observert med lapatinib.

En konsentrasjonsavhengig økning av QTc-intervallet ble vist i en placebokontrollert overkrysningsstudie hos pasienter med avanserte solide tumorer.

Det må utvises forsiktighet hvis Lapatinib Newbury administreres til pasienter med tilstander som kan resultere i en forlengelse av QTc (inkludert hypokalemi, hypomagnesemi og syndromet kongenital QT-forlengelse), samtidig administrering av andre legemidler som er kjent for å forårsake QT-forlengelse eller tilstander som kan øke eksponeringen for lapatinib, for eksempel samtidig administrering med sterke CYP3A4-hemmere. Hypokalemi eller hypomagnesemi må korrigeres før behandlingen. Det bør bli utført elektrokardiogram (EKG) med måling av QT før oppstart og én til to uker etter oppstart av behandling med Lapatinib Newbury. Når det er klinisk indisert, for eksempel etter oppstart av samtidig behandling som kan påvirke QT eller som kan interagere med lapatinib, bør EKG-måling også vurderes.

Interstitiell lungesykdom og pneumonitt

Behandling med lapatinib er assosiert med rapporter om pulmonal toksisitet, inkludert interstitiell lungesykdom og pneumonitt (se pkt. 4.8). Pasientene bør monitoreres for symptomer på pulmonal toksisitet (dyspné, hoste, feber), og behandlingen bør seponeres hos pasienter med symptomer av grad 3 eller høyere i henhold til NCI CTCAE. Pulmonal toksisitet kan være alvorlig og føre til respirasjonssvikt. Fatale tilfeller er rapportert, men kausaliteten av dødsfallene er uklar.

Hepatotoksitet

Hepatotoksitet har forekommet ved bruk av lapatinib, og har i sjeldne tilfeller vært fatalt. Hepatotoksiteten kan oppstå dager til måneder etter oppstart av behandling. Ved oppstart av behandlingen skal pasienten informeres om risikoen for levertoksitet. Leverfunksjon (transaminaser, bilirubin og alkalisk fosfatase) skal monitoreres før oppstart av behandlingen og deretter månedlig, eller som klinisk indisert. Lapatinib Newbury skal seponeres dersom endringer i leverfunksjonen er alvorlige og behandlingen skal ikke gjenopptas. Pasienter som er bærere av HLA-allelene DQA1*02:01 og DRB*07:01 har økt risiko for lapatinib-assosiert hepatotoksitet. I en stor, randomisert klinisk studie med lapatinib som monoterapi (n = 1194) var den kumulative frekvensen av alvorlig leverskade (ALAT > 5 ganger øvre normalgrense, NCI CTCAE grad 3) totalt 2,8 % etter 1 års behandling. Den kumulative frekvensen var 10,3 % hos bærere av allelene DQA1*02:01 og DRB*07:01 og 0,5 % hos ikke-bærere. Bærere av HLA-risikoalleler er vanlige (15 til 25 %) i den kaukasiske, asiatiske, afrikanske og latinamerikanske populasjonen, men lavere (1 %) i den japanske populasjonen.

Forsiktighet må utvises hvis lapatinib forskrives til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon og til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Diaré

Diaré, inkludert alvorlig diaré, er rapportert ved behandling med lapatinib (se pkt. 4.8). Diaré kan være potensielt livstruende hvis det ledsages av dehydrering, nedsatt nyrefunksjon, nøytropeni og/eller elektrolyttforstyrrelser. Det er rapportert om fatale tilfeller. Diaré forekommer vanligvis i begynnelsen av behandlingen med lapatinib, hvor nesten halvparten av disse pasientene opplever diaré innen 6 dager. Dette varer vanligvis i 4-5 dager. Lapatinib-indusert diaré er som oftest av lavere grad, hvor

alvorlig diaré av grad 3 og 4 i henhold til NCI CTCAE forekommer hos henholdsvis < 10 % og < 1 % av pasientene. Ved oppstart av behandling skal pasientenes avføringsmønster og andre symptomer (f.eks. feber, krampe, smerter, kvalme, oppkast, svimmelhet og tørste) kartlegges for å gjøre det mulig å påvise endringer under behandlingsforløpet, og for å lettere identifisere pasienter med større risiko for diaré. Pasientene skal anmodes om å umiddelbart rapportere endringer i avføringsmønster. Ved potensielt alvorlige tilfeller av diaré bør det vurderes å undersøke nøytrofiltallet samt kroppstemperatur. Ved diaré er det viktig med proaktiv behandling med legemidler mot diaré. Alvorlige tilfeller av diaré kan kreve administrering av elektrolytter og væske oralt eller intravenøst, bruk av antibiotika som f.eks. fluorokinoloner (spesielt hvis diareen er vedvarende etter 24 timer, ved feber, eller grad 3 eller 4 nøytropeni) og utsettelse eller seponering av behandling med lapatinib (se pkt. 4.2 – doseutsettelse og dosereduksjon – diaré).

Alvorlige hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner er rapportert med lapatinib. Behandlingen med lapatinib skal avsluttes hvis erythema multiforme eller livstruende reaksjoner, slik som Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse (f.eks. progressive hudutslett ofte med blemmer eller slimhinnelesjoner), mistenkes.

Samtidig behandling med CYP3A4-hemmere eller -induktorer

Samtidig behandling med CYP3A4-induktorer bør unngås på grunn av risiko for redusert eksponering for lapatinib (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling med sterke CYP3A4-hemmere bør unngås på grunn av risiko for økt eksponering for lapatinib (se pkt. 4.5).

Grapefruktjuice bør unngås ved behandling med lapatinib (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av Lapatinib Newbury med oralt administrerte legemidler med smalt terapeutisk vindu og som er substrater for CYP3A4 og/eller CYP2C8, bør unngås (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling med substanser som øker pH i magesekken bør unngås, siden oppløseligheten og absorpsjonen av lapatinib kan reduseres (se pkt. 4.5).

Lapatinib Newbury inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på lapatinib

Lapatinib metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4 (se pkt. 5.2)

Hos friske forsøkspersoner som fikk ketokonazol, en sterk CYP3A4-hemmer, 200 mg to ganger daglig i 7 dager, økte den systemiske eksponeringen for lapatinib (100 mg daglig) omtrent 3,6 ganger, og halveringstiden økte 1,7 ganger. Administrering av lapatinib sammen med sterke hemmere av CYP3A4 (f.eks. ritonavir, sakonavir, telitromycin, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, nefazodon) bør unngås. Administrering av lapatinib sammen med moderate hemmere av CYP3A4 bør gjøres med forsiktighet og bivirkninger bør overvåkes nøye.

Hos friske forsøkspersoner som fikk karbamazepin, en CYP3A4-induktor, 100 mg to ganger daglig i 3 dager og 200 mg to ganger daglig i 17 dager, sank den systemiske eksponeringen for lapatinib med omtrent 72 %. Administrering av lapatinib sammen med kjente induktorer av CYP3A4 (f.eks. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenytoin og *Hypericum perforatum* [johannesurt]) bør unngås.

Lapatinib er et substrat for transportproteinene Pgp og BCRP. Hemmere (ketokonazol, itraconazol, kinidin, verapamil, ciklosporin og erytromycin) og induktorer (rifampin og johannesurt) av disse proteinene kan endre eksponeringen for og/eller distribusjonen av lapatinib (se pkt. 5.2).

Oppløseligheten til lapatinib er pH-avhengig. Samtidig administrering av substanser som øker pH i magesekken bør unngås siden oppløselighet og absorpsjon av lapatinib kan reduseres. Behandling i forkant med en protonpumpehemmer (esomeprazol) reduserte eksponeringen for lapatinib med gjennomsnittlig 27 % (område: 6 % til 49 %). Denne effekten reduseres med økende alder fra omtrent 40 til 60 år.

Effekter av lapatinib på andre legemidler

Lapatinib hemmer CYP3A4 *in vitro* ved klinisk relevante konsentrasjoner. Samtidig administrering av lapatinib med oralt administrert midazolam resulterte i omtrent 45 % økning i AUC for midazolam. Det var ingen økning av klinisk betydning i AUC når midazolam ble administrert intravenøst. Samtidig administrering av lapatinib med oralt administrerte legemidler med smalt terapeutisk vindu som er substrater for CYP3A4 (f.eks. cisaprid, pimizid og kinidin), bør unngås (se pkt. 4.4 og 5.2).

Lapatinib hemmer CYP2C8 *in vitro* ved klinisk relevante konsentrasjoner. Samtidig administrering av lapatinib med legemidler med smalt terapeutisk vindu som er substrater for CYP2C8 (f.eks. repaglinid), bør unngås (se pkt. 4.4 og 5.2).

Samtidig administrering av lapatinib med intravenøs paklitaksel økte eksponeringen for paklitaksel med 23 % på grunn av lapatinibs hemming av CYP2C8 og/eller Pgp. I kliniske studier er det observert en økning i forekomst og alvorlighetsgrad av diaré og nøytropeni med denne kombinasjonen. Det må utvises forsiktighet dersom lapatinib administreres samtidig med paklitaksel.

Samtidig administrering av lapatinib med docetaksel hadde ikke signifikant påvirkning på AUC eller C_{max} for noen av virkestoffene. Docetaksel-indusert nøytropeni forekom imidlertid hyppigere.

Samtidig administrering av lapatinib med irinotekan (når administrert som en del av FOLFIRI-regimet) resulterte i omtrent 40 % økning i AUC for SN-38, som er den aktive metabolitten av irinotekan. Den eksakte mekanismen for denne interaksjonen er ikke kjent, men det antas at det skjer på grunn av lapatinibs hemming av ett eller flere transportproteiner. Bivirkninger må overvåkes nøye når lapatinib administreres sammen med irinotekan, og reduksjon av irinotekandosen bør vurderes.

Ved klinisk relevante konsentrasjoner hemmer lapatinib transportproteinene Pgp *in vitro*. Samtidig administrering av lapatinib med oralt administrert digoksin resulterte i omtrent 80 % økning i AUC for digoksin. Forsiktighet bør utvises når lapatinib gis sammen med legemidler med smalt terapeutisk vindu som er substrater for Pgp. Det bør vurderes å redusere dosen av Pgp-substratet.

Lapatinib hemmer transportproteinene BCRP og OATP1B1 *in vitro*. Den kliniske betydningen av disse funnene er ikke fastslått. Det kan ikke utelukkes at lapatinib har en effekt på farmakokinetikken til substrater for BCRP (f.eks. topotekan) og OATP1B1 (f.eks. rosuvastatin) (se pkt. 5.2).

Samtidig administrering av lapatinib med kapecitabin, letrozol eller trastuzumab endret ikke signifikant farmakokinetikken til disse legemidlene (eller metabolittene av kapecitabin) eller lapatinib.

Interaksjon med mat og drikke

Biotilgjengeligheten av lapatinib økes opp til 4 ganger av mat, avhengig av f.eks. fettinnholdet i måltidet. Avhengig av typen mat, er i tillegg biotilgjengeligheten ca. 2-3 ganger høyere når lapatinib tas 1 time etter matinntak sammenlignet med 1 time før dagens første måltid (se pkt. 4.2 og 5.2).

Grapefruktjuice kan hemme CYP3A4 i tarmveggen og øke biotilgjengeligheten av lapatinib, og bør derfor unngås under behandling med Lapatinib Newbury.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner skal rådes til å bruke sikker prevensjon og unngå å bli gravide under behandling med lapatinib, og i minst 5 dager etter den siste dosen.

Graviditet

Det finnes ikke tilstrekkelige data på bruk av lapatinib hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

Lapatinib Newbury bør ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

Sikker bruk av lapatinib under amming har ikke blitt fastslått. Det er ukjent om lapatinib blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Hos rotter ble det observert veksthemming hos avkom som ble eksponert for lapatinib via brystmelk. Amming må opphøre hos kvinner som behandles med Lapatinib Newbury og i minst 5 dager etter den siste dosen.

Fertilitet

Det finnes ikke tilstrekkelige data på bruk av lapatinib hos fertile kvinner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lapatinib Newbury har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det kan ikke forutses om lapatinib har negativ effekt på slike aktiviteter ut fra farmakologien. Ved vurdering av pasientens evne til å utføre oppgaver som krever vurderingsevne, motoriske eller kognitive evner, bør det tas hensyn til pasientens kliniske status og lapatinibs sikkerhetsprofil.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til lapatinib er evaluert som monoterapi eller i kombinasjon med andre kjemoterapier mot forskjellige kreftformer hos flere enn 20 000 pasienter, inkludert 198 pasienter som fikk lapatinib i kombinasjon med kapecitabin, 149 pasienter som fikk lapatinib i kombinasjon med trastuzumab og 654 pasienter som fikk lapatinib i kombinasjon med letrozol (se pkt. 5.1).

De vanligste bivirkningene (> 25%) under behandling med lapatinib var gastrointestinale bivirkninger (slik som diaré, kvalme og oppkast) og utslett. Palmar-plantar erytrodysestesi (PPE) var også vanlig (> 25%) når lapatinib ble administrert sammen med kapecitabin. Forekomsten av PPE var tilsvarende i lapatinib + kapecitabin-armen og kapecitabin-armen. Diaré var den vanligste bivirkningen som resulterte i seponering av behandlingen, når lapatinib ble gitt i kombinasjon med kapecitabin eller letrozol.

Ingen ytterligere bivirkninger er rapportert å være assosiert med lapatinib i kombinasjon med trastuzumab. En økt forekomst av kardiotoksisitet er observert, men disse hendelsene var sammenlignbare i type og alvorlighetsgrad med de tidligere rapporterte hendelsene fra de kliniske studiene av lapatinib (se pkt. 4.4 – kardiotoksisitet). Disse dataene er basert på eksponeringen av denne kombinasjonen hos 149 pasienter i den pivotale studien.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er rapportert å ha en mulig sammenheng med lapatinib gitt alene eller lapatinib i kombinasjon med kapecitabin, trastuzumab eller letrozol.

Følgende terminologi er brukt til klassifisering av frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Forstyrrelser i immunsystemet	
Sjeldne	Overfølsomhetsreaksjoner inkludert anafylaksi (se pkt. 4.3)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	Anoreksi
Psykiatriske lidelser	
Svært vanlige	Insomni*
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Hodepine [†]
Vanlige	Hodepine*
Hjertesykdommer	
Vanlige	Redusert venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (se pkt. 4.2 – dosereduksjon – kardiologiske hendelser og pkt. 4.4)
Ikke kjent	Ventrikkelarytmi/torsades de pointes, QT-forlengelse (elektrokardiogram)**
Karsykdommer	
Svært vanlige	Hetetokter [†]
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige	Epistakse [†] , hoste [†] , dyspné [†]
Mindre vanlige	Interstitiell lungesykdom/pneumonitt
Ikke kjent	Pulmonal arteriell hypertensjon**
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Diaré, som kan føre til dehydrering (se pkt. 4.2 – doseutsettelse og dosereduksjon – annen toksisitet og pkt. 4.4), kvalme, oppkast, dyspepsi*, stomatitt*, forstoppelse*, abdominale smerter*
Vanlige	Forstoppelse [†]
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige	Hyperbilirubinemi, hepatotoksitet (se pkt. 4.4)
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	Utslett (inkludert dermatitis acneiform) (se pkt. 4.2 – doseutsettelse og dosereduksjon – annen toksisitet), tørr hud ^{**†} , palmar-plantar erytrodysestesi*, alopesi [†] , pruritus [†]
Vanlige	Neglesykdommer inkludert paronyki, hudfissurer
Ikke kjent	Alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN)**
Sykdommer i muskler bindevev og skjelett	
Svært vanlige	Smerter i ekstremitetene ^{**†} , rygg smerter ^{**†} , artralgi [†]
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Fatigue, mukositt*, asteni [†]

* Disse bivirkningene ble observert når lapatinib ble gitt i kombinasjon med kapecitabin

[†] Disse bivirkningene ble observert når lapatinib ble gitt i kombinasjon med letrozol

** Bivirkninger fra spontanrapporter og litteratur

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Redusert venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon og forlengelse av QT-intervall

Reduksjon i venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) ble rapportert hos ca. 1 % av pasientene som ble behandlet med lapatinib og var asymptomatisk ved mer enn 70 % av tilfellene. LVEF-reduksjonen opphørte eller ble forbedret ved mer enn 70 % av tilfellene, hvorav ca. 60 % av disse ved seponering av behandlingen med lapatinib, og i ca. 40 % av tilfellene ble behandling med lapatinib opprettholdt. Symptomatisk LVEF-reduksjon ble observert hos omtrent 0,3 % av pasientene som fikk lapatinib som monoterapi eller i kombinasjon med andre kreftlegemidler. De observerte bivirkningene inkluderte dyspné, hjertesvikt og palpitasjoner. Totalt 58 % av pasientene med disse symptomene ble restituert. Reduksjon i LVEF ble rapportert hos 2,5 % av pasientene som fikk lapatinib i kombinasjon med kapecitabin, og hos 1,0 % av pasientene som fikk kun kapecitabin. Det ble rapportert reduksjon i LVEF hos 3,1 % av pasientene som fikk lapatinib i kombinasjon med letrozol, i motsetning til 1,3 % av pasientene som fikk letrozol pluss placebo. LVEF-reduksjon ble rapportert hos 6,7 % av pasientene som fikk lapatinib i kombinasjon med trastuzumab, i motsetning til 2,1 % av pasientene som kun fikk lapatinib. En konsentrasjonsavhengig økning i QTcF (maksimal gjennomsnittlig $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 8,75 msek; 90 % KI 4,08, 13,42) ble observert i en QT-studie hos pasienter med avanserte solide tumorer (pkt. 4.4).

Diaré

Diaré ble observert hos omtrent 65 % av pasientene som fikk lapatinib i kombinasjon med kapecitabin, hos 64 % av pasientene som fikk lapatinib i kombinasjon med letrozol og hos 62 % av pasientene som fikk lapatinib i kombinasjon med trastuzumab. De fleste tilfellene av diaré var grad 1 eller 2 og førte ikke til seponering av behandlingen med lapatinib. Diaré responderer bra på proaktiv behandling (se pkt. 4.4). Det er rapportert noen få tilfeller av akutt nyresvikt på grunn av alvorlig dehydrering som følge av diaré.

Utslett

Utslett ble observert hos omtrent 28 % av pasientene som fikk lapatinib i kombinasjon med kapecitabin, hos 45 % av pasientene som fikk lapatinib i kombinasjon med letrozol og hos 23 % av pasientene som fikk lapatinib i kombinasjon med trastuzumab. Utslettene var som regel av lav grad og førte ikke til seponering av behandlingen med lapatinib. Det anbefales at forskrivende lege utfører en hudundersøkelse før og under behandlingen. Pasienter som opplever hudreaksjoner anbefales å unngå sollys og smøre seg med bredspektret solbeskyttelse med solfaktor (SPF) ≥ 30 . Dersom en hudreaksjon oppstår, skal det utføres en full kroppsundersøkelse ved hvert besøk, inntil en måned etter restituering. Pasienter med uttalte eller vedvarende hudreaksjoner skal henvises til dermatolog.

Hepatotoksisitet

Risikoen for lapatinib-indusert hepatotoksisitet har blitt assosiert med bærere av HLA-allelene DQA1*02:01 og DRB1*07:01 (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det finnes intet spesifikt antidot for hemmingen av EGFR (ErbB1) og/eller HER2 (ErbB2) tyrosin-fosforylering. Den maksimale dosen av lapatinib som har blitt administrert oralt i kliniske studier er 1800 mg én gang daglig.

Asymptomatiske og symptomatiske tilfeller av overdosering er rapportert hos pasienter som behandles med lapatinib. Hos pasienter som tok opp til 5000 mg lapatinib var de observerte symptomene kjente lapatinib-relaterte bivirkninger (se pkt. 4.8), og i noen tilfeller sår hodebunn og/eller mukositt. I et enkelttilfelle hvor en pasient tok 9000 mg lapatinib ble det observert sinustakykardi (med ellers normal EKG).

Lapatinib elimineres ikke signifikant renalt, og er i stor grad bundet til plasmaproteiner. Det er derfor ikke forventet at hemodialyse vil fremme eliminasjonen av lapatinib effektivt.

Ytterligere behandling skal gis som klinisk indisert eller som anbefalt av Giftinformasjonen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-tyrosinkinasehemmere, ATC-kode: L01E H01

Virkningsmekanisme

Lapatinib, et 4-anilinkinazolin, er en hemmer av de intracellulære tyrosinkinase-domenene i både EGRF (ErbB1)- og HER2 (ErbB2)-reseptorene (estimert K_i^{app} -verdier på henholdsvis 3 nM og 13 nM) med langsom off-rate fra disse reseptorene (halveringstid 300 minutter eller lenger). Lapatinib hemmer ErbB-styrt vekst av kreftceller *in vitro* og i flere dyremodeller.

Kombinasjonen av lapatinib og trastuzumab kan føre til komplementære virkningsmekanismer samt mulige ikke-overlappende resistensmekanismer. Den veksthemmende effekten av lapatinib ble evaluert i trastuzumab-kondisjonerte cellelinjer. Lapatinib opprettholdt signifikant aktivitet *in vitro* mot HER2-amplifiserte brystkreftcellelinjer selektert for langtidsvekst i medium som inneholdt trastuzumab og var synergistisk i kombinasjon med trastuzumab i disse cellelinjene.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kombinasjonsbehandling med lapatinib og kapecitabin

Sikkerhet og effekt av lapatinib i kombinasjon med kapecitabin hos brystkreftpasienter med god funksjonstilstand ble undersøkt i en randomisert fase III-studie. Pasienter som var aktuelle for inklusjon hadde lokalt avansert eller metastatisk brystkreft med HER2-overuttrykk, som hadde progressiv utvikling etter tidligere behandling med taksaner, antrasykliner og trastuzumab. LVEF ble evaluert hos alle pasienter (ved bruk av ekkokardiogram [Echo] eller MUGA [multigated acquisition]-skann) før oppstart av behandling med lapatinib for å forsikre at pasienten hadde en baseline LVEF som var innenfor institusjonens normalgrenser. I den kliniske studien ble LVEF monitorert ved omtrent åtte ukers intervaller under behandlingen med lapatinib for å være sikker på at det ikke sank under institusjonens nedre normalgrense. De fleste reduksjonene i LVEF (mer enn 60 % av hendelsene) ble observert i løpet av de første ni ukene av behandlingen, men det er begrenset mengde data for langtidseksponering.

Pasientene ble randomisert til å enten få lapatinib 1250 mg én gang daglig (kontinuerlig) pluss kapecitabin (2000 mg/m²/dag på dag 1-14 hver 21. dag), eller å få kun kapecitabin (2500 mg/m²/dag på dag 1-14 hver 21. dag). Det primære endepunktet var tid til progresjon (TTP). Vurderinger ble foretatt av utprøveren og av et uavhengig panel som var blindet for behandling. Studien ble stanset basert på resultater fra en forhåndsspesifisert interimanalyse som viste en forbedring i TTP for pasienter som fikk lapatinib pluss kapecitabin. I tiden mellom interimanalysen og inklusjonsstopp ble ytterligere 75 pasienter inkludert i studien. Analyse av data ved inklusjonsstopp er vist i tabell 1.

Tabell 1 Data for tid til progresjon fra EGF100151-studien (lapatinib / kapecitabin)

	Utprøverens vurdering	
	Lapatinib (1250 mg/dag) + kapecitabin (2000 mg/m²/dag, dag 1-14 hver 21. dag)	Kapecitabin (2500 mg/m²/dag, dag 1-14 hver 21. dag)
	(N = 198)	(N = 201)
Antall TTP-hendelser	121	126
Median TTP, uker	23,9	18,3
Hazard ratio	0,72	
(95 % KI)	(0,56, 0,92)	
p-verdi	0,008	

Den uavhengige vurderingen av dataene viste også at lapatinib, gitt i kombinasjon med kapecitabin, økte tid til progresjon signifikant (hazard ratio 0,57 [95 % KI 0,43, 0,77] p = 0,0001) sammenlignet med kun kapecitabin.

Resultatene fra en oppdatert analyse av data for totaloverlevelse (OS) frem til 28. september 2007 er vist i tabell 2.

Tabell 2 Data for totaloverlevelse fra EGF100151-studien (lapatinib / kapecitabin)

	Lapatinib (1250 mg/dag) + kapecitabin (2000 mg/m²/dag, dag 1-14 hver 21. dag)	Kapecitabin (2500 mg/m²/dag, dag 1-14 hver 21. dag)
	(N = 207)	(N = 201)
Antall pasienter som døde	148	154
Median totaloverlevelse, uker	74,0	65,9
Hazard ratio	0,9	
(95 % KI)	(0,71, 1,12)	
p-verdi	0,3	

I kombinasjonsarmen var det 4 (2 %) progresjoner i sentralnervesystemet (CNS) sammenlignet med 13 (6 %) progresjoner i armen med kun kapecitabin.

Det er tilgjengelige data på effekten og sikkerheten av lapatinib i kombinasjon med kapecitabin sammenlignet med trastuzumab i kombinasjon med kapecitabin. En randomisert fase III-studie (EGF111438) (N = 540) sammenlignet effekten av de to regimene på forekomst av CNS som lokasjon for første tilbakefall hos kvinner med metastatisk brystkreft med HER2-overuttrykk. Pasientene ble randomisert til enten lapatinib 1250 mg én gang daglig (kontinuerlig) pluss kapecitabin (2000 mg/m²/dag på dag 1-14 hver 21. dag), eller trastuzumab (startdose på 8 mg/kg etterfulgt av 6 mg/kg som infusjon hver 3. uke) pluss kapecitabin (2500 mg/m²/dag på dag 1-14 hver 21. dag). Randomiseringen ble stratifisert for tidligere trastuzumab-behandling og antall tidligere behandlinger mot metastatisk sykdom. Studien ble stoppet siden interimanalysen (N = 475) viste lav forekomst av CNS-hendelser samt at trastuzumab pluss kapecitabin-armen hadde bedre effekt med hensyn til progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse (se resultater fra den endelige analysen i tabell 3).

I lapatinib pluss kapecitabin-armen var CNS lokasjon for første progresjon hos 8 pasienter (3,2 %) sammenlignet med 12 pasienter (4,8 %) i trastuzumab pluss kapecitabin-armen.

Effekt av lapatinib på CNS-metastaser

Lapatinib har i form av objektive responser vist beskjedne effekt ved behandling av etablerte CNS-metastaser. Ved forebygging av CNS-metastaser ved metastatisk sykdom og tidlig brystkreft var den observerte effekten begrenset.

Tabell 3 Analyse av utprøver-vurdert progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse

	Utprøver-vurdert PFS		Totaloverlevelse	
	Lapatinib (1250 mg/dag) + kapecitabin (2000 mg/m ² /dag, dag 1-14 hver 21. dag)	Trastuzumab (startdose på 8 mg/kg etterfulgt av 6 mg/kg som infusjon hver 3. uke) + kapecitabin (2500 mg/m ² /dag, dag 1-14 hver 21. dag)	Lapatinb (1250 mg/dag) + kapecitabin (2000 mg/m ² /dag, dag 1-14 hver 21. dag)	Trastuzumab (startdose på 8 mg/kg etterfulgt av 6 mg/kg som infusjon hver 3. uke) + kapecitabin (2500 mg/m ² /dag, dag 1-14 hver 21. dag)
ITT-populasjon				
N	271	269	271	269
Antall (%) med hendelse ¹	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
Kaplan- Meier estimat, måneder ^a				
Median (95 % KI)	6,6 (5,7, 8,1)	8,0 (6,1, 8,9)	22,7 (19,5, -)	27,3 (23,7, -)
Stratifisert hazard ratio ^b				
HR (95 % KI)	1,30 (1,04, 1,64)		1,34 (0,95, 1,90)	
p-verdi	0,021		0,095	
Pasienter som tidligere hadde fått trastuzumab*				
N	167	159	167	159
Antall (%) med hendelse ¹	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Median (95 % KI)	6,6 (5,7, 8,3)	6,1 (5,7, 8,0)	22,7 (20,1,-)	27,3 (22,5, 33,6)
HR (95 % KI)	1,13 (0,85, 1,50)		1,18 (0,76, 1,83)	
Pasienter som ikke tidligere hadde fått trastuzumab*				
N	104	110	104	110
Antal (%) med hendelse ¹	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Median (95 % KI)	6,3 (5,6, 8,1)	10,9 (8,3, 15,0)	NE ² (14,6, -)	NE ² (21,6, -)
HR (95 % KI)	1,70 (1,15, 2,50)		1,67 (0,94, 2,96)	
KI = konfidensintervall				
a. PFS ble definert som tid fra randomisering til dato for første sykdomsprogresjon eller død av enhver årsak, eller til tidspunkt for utelatelse.				
b. Høyeste estimat for behandlingens hazard ratio, < 1 indikerer en lavere risiko for lapatinib pluss kapecitabin sammenlignet med trastuzumab pluss kapecitabin.				
¹ . PFS-hendelse er progresjon eller død og OS-hendelse er død av enhver årsak.				
² . NE = median ble ikke oppnådd.				
* Post-hoc-analyse				

Kombinasjonsbehandling med lapatinib og trastuzumab

Effekt og sikkerhet av lapatinib i kombinasjon med trastuzumab ved metastatisk brystkreft har blitt undersøkt i en randomisert studie. Pasienter som var aktuelle for inklusjon var kvinner med stadium IV, ErbB2 genamplifisert (eller med overuttrykk av protein) metastatisk brystkreft som tidligere har blitt eksponert for behandling med antrasykliner og taksaner. I tillegg måtte pasientene i henhold til

protokollen ha hatt progresjon på siste trastuzumab-holdige behandlingsregime i metastatisk setting, rapportert av utprøver. Median antall tidligere trastuzumab-holdige regimer var tre. Pasientene ble randomisert til enten å få oral lapatinib 1000 mg én gang daglig pluss trastuzumab 4 mg/kg administrert som en intravenøs startdose, etterfulgt av 2 mg/kg intravenøst ukentlig (N = 148), eller oral lapatinib 1500 mg én gang daglig (N = 148). Pasienter som hadde objektiv sykdomsprogresjon etter minst 4 ukers behandling med lapatinib som monoterapi var kvalifiserte til å bytte til kombinasjonsbehandling. Av de 148 pasientene som fikk monoterapibehandling med lapatinib, valgte 77 (52 %) pasienter å motta kombinasjonsbehandling ved tidspunktet for sykdomsprogresjon.

Progresjonsfri overlevelse (PFS) var studiens primære endepunkt, med responsrate og totaloverlevelse (OS) som sekundære endepunkter. Median alder var 51 år og 13 % var 65 år eller eldre. Nittifire prosent (94 %) var kaukasiere. De fleste pasientene i begge behandlingsarmene hadde visceral sykdom (215 [73 %] av pasientene totalt). I tillegg var 150 [50 %] av pasientene hormonreseptor-negative. Sammendrag av effektendepunktene og totaloverlevelse er vist i tabell 4. Analyse av undergrupperesultater basert på en forhåndsdefinert stratifiseringsfaktor (hormonreseptorstatus) er også vist i tabell 5.

Tabell 4 Data for progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse (lapatinib/trastuzumab)

	Lapatinib pluss trastuzumab (N = 148)	Kun lapatinib (N = 148)
Median PFS¹, uker (95 % KI)	12,0 (8,1, 16,0)	8,1 (7,6, 9,0)
Hazard ratio (95 % KI)	0,73 (0,57, 0,93)	
p-verdi	0,008	
Responsrate, % (95 % KI)	10,3 (5,9, 16,4)	6,9 (3,4, 12,3)
Antall døde	105	113
Median totaloverlevelse¹, måneder (95 % KI)	14,0 (11,9, 17,2)	9,5 (7,6, 12,0)
Hazard ratio (95 % KI)	0,74 (0,57, 0,97)	
p-verdi	0,026	

PFS = progresjonsfri overlevelse; KI = konfidensintervall.

¹Kaplan-Meier-estimer

Tabell 5 Sammendrag av PFS og OS i studier med hormonreseptor-negative

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

Kombinasjonsbehandling med lapatinib og letrozol

Lapatinib er studert i kombinasjon med letrozol til behandling av postmenopausale kvinner med hormonreseptor-positiv (østrogenreseptor-positiv [ER-positiv] og/eller progesteronreseptor-positiv [PgR-positiv] avansert eller metastatisk brystkreft.

EGF30008 var en randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert fase III-studie. Studien inkluderte pasienter som ikke tidligere var behandlet for sin metastatiske sykdom.

I populasjonen med HER2-overuttrykk var det kun to randomiserte pasienter som tidligere hadde fått trastuzumab, to pasienter som tidligere hadde fått behandling med aromatasehemmer, og omtrent halvparten av pasientene hadde fått tamoksifen.

Pasientene fikk enten letrozol 2,5 mg én gang daglig pluss lapatinib 1500 mg én gang daglig eller letrozol og placebo. Randomiseringen ble stratifisert for sykdomslokasjon og tid fra avsluttet tidligere adjuvant anti-østrogenbehandling. HER2-reseptorstatus ble fastslått retrospektivt ved analyse ved et sentrallaboratorium. Av alle pasientene som ble randomisert til behandling, hadde 219 tumorer med overuttrykk av HER2-reseptoren. Dette var den forhåndsbestemte primære populasjonen for effektanalyse. Det var 952 pasienter med HER2-negative tumorer, og totalt 115 hvor HER2-status ikke ble bekreftet (pga. ingen tumorprøve, ingen analyseresultat eller andre grunner).

Hos pasienter med metastatisk brystkreft med HER2-overuttrykk, var utprøver-vurdert progresjonsfri overlevelse (PFS) signifikant høyere med letrozol pluss lapatinib sammenlignet med letrozol pluss placebo. I den HER2-negative populasjonen var det ingen forskjell i PFS mellom letrozol pluss lapatinib og letrozol pluss placebo (se tabell 6).

Tabell 6 Data for progresjonsfri overlevelse fra EGF30008-studien (lapatinib/letrozol)

	Populasjon med HER2-overuttrykk		HER2-negativ populasjon	
	N = 111	N = 108	N = 478	N = 474
	Lapatinib 1500 mg/dag + letrozol 2,5 mg/dag	Letrozol 2,5 mg/dag + placebo	Lapatinib 1500 mg/dag + letrozol 2,5 mg/dag	Letrozol 2,5 mg/dag + placebo
Median PFS, uker (95% KI)	35,4 (24,1, 39,4)	13,0 (12,0, 23,7)	59,7 (48,6, 69,7)	58,3 (47,9, 62,0)
Hazard ratio	0,71 (0,53, 0,96)		0,90 (0,77, 1,05)	
p-verdi	0,019		0,188	
Objektiv responsrate (ORR)	27,9 %	14,8 %	32,6 %	31,6 %
Odds ratio	0,4 (0,2, 0,9)		0,9 (0,7, 1,3)	
p-verdi	0,021		0,26	
Klinisk nytterate (CBR)	47,7 %	28,7 %	58,2 %	31,6 %
Odds ratio	0,4 (0,2, 0,8)		1,0 (0,7, 1,2)	
p-verdi	0,003		0,199	

KI = konfidensintervall
HER2-overuttrykk = IHC 3+ og/eller FISH-positiv; HER2-negativ = IHC 0, 1+ eller 2+ og/eller FISH-negativ
Klinisk nytterate ble definert som komplett respons pluss partiell respons pluss stabil sykdom i ≥ 6 måneder

Ved tidspunktet for endelig PFS-analyse (med oppfølgingsmedian på 2,64 år) var ikke data for totaloverlevelse fullstendige, og det var ingen signifikant forskjell mellom behandlingsgruppene i den HER2-positive populasjonen. Dette hadde ikke endret seg ved senere oppfølging (oppfølgingsmedian på > 7,5 år, se tabell 7).

Tabell 7 Resultater for totaloverlevelse (OS) fra studie EGF30008 (kun i HER2-positiv populasjon)

	Lapatinib 1500 mg/dag + letrozol 2,5 mg/dag N = 111	Letrozol 2,5 mg/dag + placebo N = 108
Forhåndsplanlagt OS-analyse (gjennomført ved den endelige PFS-analysen 3. juni 2008)		
Oppfølgingsmedian (år)	2,64	2,64
Dødsfall (%)	50 (45)	54 (50)
Hazard ratio ^a (95 % KI), p-	0,77 (0,52, 1,14); 0,185	

verdi ^b		
Endelig OS-analyse (post-hoc-analyse, 7. august 2013)		
Oppfølgingsmedian (år)	7,78	7,55
Dødsfall (%)	86 (77)	78 (72)
Hazard ratio (95 % KI), p-verdi	0,97 (0,07,1,33); 0,848	
Medianverdier fra Kaplan-Meier-analyse; HR og p-verdi fra Cox-regresjonsmodeller justert for viktige prognostiske faktorer.		
a. Estimert av hazard ratio for behandling, hvor < 1 indikerer en lavere risiko med letrozol 2,5 mg + lapatinib 1500 mg sammenlignet med letrozol 2,5 mg + placebo.		
b. P-verdi fra Cox-regresjonsmodell, stratifisert for sykdomslokasjon og tidligere adjuvant terapi ved screening.		

Kardioelektrofysiologi

Effekten av lapatinib på QT-intervallet ble evaluert i en enkeltblindet, placebokontrollert, enkeltsekvensert (placebo og aktiv behandling) overkrysningsstudie hos pasienter med avanserte solide tumorer (EGF114271) (n = 58). I løpet av den 4 dager lange behandlingsperioden ble tre doser med matchende placebo administrert med 12 timers mellomrom morgen og kveld på dag 1 og om morgenen på dag 2. Dette ble etterfulgt av tre doser med lapatinib 2000 mg administrert på samme måte. Målinger, inkludert elektrokardiogram (EKG) og farmakokinetikkprøver, ble tatt ved baseline og på samme tidspunkt på dag 2 og dag 4.

I den evaluerbare populasjonen (n = 37), ble maksimal gjennomsnittlig $\Delta\Delta\text{QTcF}$ (90 % KI) på 8,75 msek (4,08, 13,42) observert 10 timer etter inntak av den tredje dosen av lapatinib 2000 mg. $\Delta\Delta\text{QTcF}$ oversteg grenseverdien på 5 msek og den øvre grensen for 90 % KI oversteg grenseverdien på 10 msek ved flere tidspunkter. Resultatene for farmakodynamikkpopulasjonen (n = 52) var i samsvar med de fra den evaluerbare populasjonen (maksimal $\Delta\Delta\text{QTcF}$ (90 % KI) på 7,91 msek (4,13, 11,68) observert 10 timer etter inntak av den tredje dosen av lapatinib 2000 mg).

Det er et positivt forhold mellom plasmakonsentrasjoner av lapatinib og $\Delta\Delta\text{QTcF}$. Lapatinib gir en maksimal gjennomsnittskonsentrasjon på 3920 (3450-4460) ng/ml (geometrisk gjennomsnitt/95% KI), som overstiger det geometriske gjennomsnittet for $C_{\text{max,ss}}$ og 95 % KI-verdier observert etter de godkjente doseringsregimer. I tillegg kan en økning i maksimaleksponering av lapatinib forventes når lapatinib blir tatt gjentatte ganger med mat (se pkt. 4.2 og 5.2) eller når det blir tatt samtidig med sterke CYP3A4-hemmere. Når lapatinib blir tatt i kombinasjon med sterke CYP3A4-hemmere kan QTc-intervallet forventes å bli forlenget med 16,1 msek (12,6-20,3 msek) som demonstrert i en modellbasert prediksjon (se pkt. 4.4).

Effekt av mat på lapatinib-eksponering

Biotilgjengeligheten og dermed også plasmakonsentrasjonen til lapatinib øker med matinntak, og er relatert til innholdet og tidspunktet for måltidet. Dosering av lapatinib én time etter et måltid resulterer i ca. 2-3 ganger høyere systemisk eksponering sammenlignet med dosering én time før et måltid (se pkt. 4.5 og 5.2).

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder lapatinib i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved brystkreft (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absolutt biotilgjengelighet etter oral administrering av lapatinib er ukjent, men den er ufullstendig og variabel (omtrent 70 % variasjonskoeffisient for AUC). Serumkonsentrasjoner sees etter en median tidsforsinkelse ("lag-time") på 0,25 timer (område: 0 til 1,5 time). Maksimal plasmakonsentrasjon

($C_{\max}$) av lapatinib oppnås omtrent 4 timer etter administrering. Daglig dosering med 1250 mg gir et geometrisk gjennomsnitt (variasjonskoeffisient) for $C_{\max}$ -verdier på 2,43 (76 %) mikrog/ml og AUC-verdier på 36,2 (79 %) mikrog*time/ml ved steady-state.

Systemisk eksponering for lapatinib er økt når det administreres sammen med mat. AUC-verdien for lapatinib var omtrent 3 ganger høyere ($C_{\max}$ omtrent 2,5 ganger høyere) ved administrering sammen med et fettfattig måltid (5 % fett [500 kalorier]), og omtrent 4 ganger høyere ($C_{\max}$ omtrent 3 ganger høyere) ved administrering sammen med et fettriikt måltid (50 % fett [1000 kalorier]) sammenlignet med administrasjon i fastende tilstand. Systemisk eksponering av lapatinib påvirkes også av administrasjonstidspunktet relatert til matinntaket. Gjennomsnittlige AUC-verdier var henholdsvis ca. 2- og 3-ganger høyere når lapatinib ble administrert 1 time etter et fettfattig eller fettriikt måltid sammenlignet med dosering 1 time før en fettfattig frokost.

Distribusjon

Lapatinib har høy proteinbinding (over 99 %) til albumin og alfa-1 surt glykoprotein. *In vitro*-studier indikerer at lapatinib er et substrat for transportproteinene BCRP (ABCG1) og p-glykoprotein (ABCB1). Det er også vist at lapatinib hemmer disse effluks-transportproteinene *in vitro* i tillegg til transportproteinene for leveropptak OATP 1B1, ved klinisk relevante konsentrasjoner (IC_{50} -verdier på 2,3 mikrog/ml). Den kliniske betydningen av disse effektene på farmakokinetikken til andre legemidler eller på den farmakologiske effekten av andre legemidler mot kreft, er ikke kjent.

Biotransformasjon

Lapatinib metaboliseres i stor utstrekning, primært av CYP3A4 og CYP3A5, med mindre bidrag fra CYP2C19 og CYP2C8 til flere oksiderte metabolitter. Ingen av disse utgjør mer enn 14 % av den dosen som er gjenfunnet i feces eller mer enn 10 % av lapatinibkonsentrasjonen i plasma.

Lapatinib hemmer CYP3A (K_i 0,6 til 2,3 mikrog/ml) og CYP2C8 (0,3 mikrog/ml) *in vitro* ved klinisk relevante konsentrasjoner. Lapatinib hemmet ikke signifikant følgende enzymer i humane levermikrosomer: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 eller UGT-enzymene (*in vitro* var IC_{50} -verdier 6,9 mikrog/ml eller høyere).

Eliminasjon

Halveringstiden til lapatinib målt etter enkeltdoser øker med økende dose. Daglig dosering av lapatinib gir likevel steady-state innen 6 til 7 dager, noe som indikerer en effektiv halveringstid på 24 timer. Lapatinib elimineres hovedsakelig ved CYP3A4/5-metabolisme. Galleutskillelse kan også bidra til eliminasjonen. Den primære utskillelsesveien for lapatinib og metabolitter er i feces. Lapatinib som er gjenfunnet uforandret i feces utgjør i median 27 % (fra 3 til 67 %) av den orale dosen. Mindre enn 2 % av den administrerte orale dosen (som lapatinib og metabolitter) skilles ut i urinen.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til lapatinib er ikke spesifikt studert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller hos pasienter som får hemodialyse. Tilgjengelige data indikerer at det ikke er nødvendig med dosejusteringer hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til lapatinib ble undersøkt hos pasienter med moderat ($n = 8$ og Child-Pugh-grad 7-9) eller alvorlig ($n = 4$ og Child-Pugh-grad høyere enn 9) nedsatt leverfunksjon og hos 8 friske kontrollpasienter. Systemisk eksponering (AUC) av lapatinib etter en oral enkeltdose på 100 mg økte med omtrent 56 % hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og 85 % hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Administrering av lapatinib til pasienter med nedsatt leverfunksjon må gjøres med forsiktighet (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Lapatinib ble studert hos drektige rotter og kaniner som fikk orale doser på 30, 60 og 120 mg/kg/dag. Det var ingen teratogene effekter, men mindre anomalier (venstresidig umbilikalarterie, cervikalribben og for tidlig forbening) forekom hos rotter ved ≥ 60 mg/kg/dag (4 ganger forventet human klinisk eksponering). Hos kaniner ble lapatinib assosiert med maternal toksisitet ved 60 og 120 mg/kg/dag (henholdsvis 8 % og 23 % av forventet human klinisk eksponering) og abort ved 120 mg/kg/dag. Ved doser ≥ 60 mg/kg/dag var det redusert fostervekt og mindre forandringer i skjelettet. I en studie av pre- og postnatal utvikling hos rotter ble det observert redusert overlevelse av avkom fra fødsel til postnatal dag 21 ved doser på 60 mg/kg/dag eller høyere (5 ganger forventet human klinisk eksponering). Den høyeste dosen uten effekt i denne studien var 20 mg/kg/dag.

I karsinogenitetsstudier med lapatinib gitt oralt, ble det sett alvorlige hudlesjoner ved de høyeste dosene som ble testet. basert på AUC ga disse dosene eksponeringer opp til 2 ganger høyere hos mus og hannrotter, og opp til 15 ganger høyere hos hunnrotter) enn hos mennesker som fikk 1250 mg lapatinib én gang daglig. Det ble ikke funnet bevis for karsinogenitet hos mus. Hos noen grupper av rotter behandlet med lapatinib var forekomsten av benigne hemangiomer i de mesenteriske lymfeknutene høyere enn hos kontrollgruppene. Det var også en økning i nyreinfarkt og papillær nekrose hos hunnrotter ved eksponeringer 7–10 ganger høyere enn hos mennesker som fikk 1250 mg lapatinib én gang daglig. Det er usikkert hvilken relevans disse funnene har for mennesker.

Det var ingen effekter på gonadefunksjonen, parring eller fertilitet hos hunn- og hannrotter ved doser opp til 120 mg/kg/dag (hunnrotter) og opptil 180 mg/kg/dag (hannrotter) (henholdsvis 8 og 3 ganger forventet human klinisk eksponering). Effekten på fertilitet hos mennesker er ukjent.

Lapatinib var ikke klastogent eller mutagent i Ames-test og en serie av kromosomavvikstester, inkludert "the Chinese hamster chromosome aberration assay", "human lymphocyte chromosome aberration assay" og et *in vivo* "rat bone marrow chromosome aberration assay".

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460)

Natriumstivelsesglykolat

Povidon (E 1201)

Magnesiumstearat (E 470b)

Tablett drasjering

Hypromellose (E 464)

Titandioksid (E 171)

Makrogol (E 1521)

Polysorbat 80 (E 433)

Jernoksid, gult (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Lapatinib Newbury leveres i blisterpakninger eller flasker.

Blisterpakninger

Lapatinib Newbury / kapecitabin kombinasjonsdosering

Hver pakning med Lapatinib Newbury inneholder 70 eller 105 filmdrasjerte tabletter i folieblister (polyamid/aluminium/polyvinylklorid/aluminium) à 7 tabletter hver.

Flerpakninger inneholder 140 (2 pakninger à 70) filmdrasjerte tabletter.

Lapatinib Newbury / aromatasehemmer kombinasjonsdosering

Hver pakning med Lapatinib Newbury inneholder 84 filmdrasjerte tabletter i folieblister (polyamid/aluminium/polyvinylklorid/aluminium) à 7 tabletter hver.

Flasker

Lapatinib Newbury leveres også i flasker av høytetthetspolyetylen (HDPE) med barnesikret polypropylenlokk som inneholder 70, 84, 105 eller 140 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Newbury Pharmaceuticals AB
Medicon Village
223 81 Lund
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

22-14644

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12.05.2023

10. OPPDATERINGSDATO

12.05.2023