

Novartis Pharma Tyverb® 250 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tyverb® 250 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Dosierung

Dosierungsanleitung für die Kombination Tyverb/Capecitabin

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

Die empfohlene Dosis für Capecitabin beträgt 2.000 mg/m²/Tag, aufgeteilt in 2 Einzelgaben im Abstand von 12 Stunden an den Tagen 1 – 14 eines 21-tägigen Behand-

lungszyklus (siehe Abschnitt 5.1). Capecitabin sollte zu den Mahlzeiten oder innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Es wird auf die Fachinformation von Capecitabin verwiesen.

Dosierungsanleitung für die Kombination Tyverb/Trastuzumab

Die empfohlene Dosis für Tyverb beträgt 1.000 mg (d. h. vier Tabletten) einmal täglich, fortlaufend eingenommen.

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

Dosierungsanleitung für die Kombination Tyverb/Aromatase-Inhibitor

Die empfohlene Dosis für Tyverb beträgt 1.500 mg (d. h. sechs Tabletten) einmal täglich, fortlaufend eingenommen.

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

Dosisintervallverlängerung und Dosisreduktion

Kardiale Ereignisse

Tyverb sollte abgesetzt werden bei Patienten mit Symptomen, die mit einer verringerten linksventrikulären Auswurfaktion (LVEF) vom Grad 3 oder höher nach den Toxizitätskriterien des nationalen Krebsinstituts der USA (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) verbunden sind oder deren LVEF unterhalb des unteren Grenzwerts für den Normbereich der jeweiligen Einrichtung abfällt (siehe Abschnitt 4.4). Nach einer Mindestzeit von 2 Wochen kann die Behandlung mit Tyverb mit einer reduzierten Dosis (750 mg/Tag bei gleichzeitiger Gabe mit Trastuzumab, 1.000 mg/Tag bei gleichzeitiger Gabe mit Capecitabin oder 1250 mg/Tag bei gleichzeitiger Gabe mit einem Aromatase-Inhibitor) wieder aufgenommen werden, wenn die LVEF wieder im Normalbereich liegt und der Patient asymptomatisch ist.

Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

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

Diarrhoe

Die Behandlung mit Tyverb sollte bei Patienten mit Durchfällen vom Grad 3 nach NCI CTCAE bzw. vom Grad 1 oder 2 mit verkomplizierenden Merkmalen (mäßige bis schwere Bauchkrämpfe, Übelkeit oder Erbrechen vom Grad 2 oder höher nach NCI CTCAE, sich verschlechterndem Allgemeinzustand, Fieber, Sepsis, Neutropenie, offene Blutungen oder Dehydratation) unterbrochen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Die Behandlung kann mit einer niedrigeren Tyverb-Dosis (von 1.000 mg/Tag auf 750 mg/Tag, von 1250 mg/Tag auf 1.000 mg/Tag oder von 1.500 mg/Tag auf 1250 mg/Tag reduziert) wiederaufgenommen werden, wenn die Diarrhoe sich auf Grad 1 und niedriger verbessert. Tyverb sollte bei Pa-

tienten mit Durchfällen vom Grad 4 nach NCI CTCAE dauerhaft abgesetzt werden.

Andere Toxizitäten

Ein Absetzen oder eine Unterbrechung der Behandlung mit Tyverb sollte in Betracht gezogen werden, wenn ein Patient eine Toxizität vom Grad 2 oder höher nach NCI CTCAE entwickelt. Wenn sich die Toxizität auf Grad 1 oder niedriger verbessert, kann die Behandlung in einer Dosierung von 1.000 mg/Tag bei gleichzeitiger Gabe mit Trastuzumab, 1250 mg/Tag bei gleichzeitiger Gabe mit Capecitabin oder 1.500 mg/Tag bei gleichzeitiger Gabe mit einem Aromatase-Inhibitor wieder aufgenommen werden. Wenn die Toxizität wieder auftritt, sollte die Behandlung mit Tyverb mit einer verringerten Dosis (750 mg/Tag bei Gabe mit Trastuzumab, 1.000 mg/Tag bei Gabe mit Capecitabin oder 1250 mg/Tag bei Gabe mit einem Aromatase-Inhibitor) wieder aufgenommen werden.

Nierenfunktionsstörungen

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

Leberfunktionsstörungen

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

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

Ältere Patienten

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Die Tagesdosis von Tyverb sollte nicht aufgeteilt werden. Tyverb sollte entweder mindestens eine Stunde vor oder mindestens eine Stunde nach dem Essen eingenommen werden. Um die Variabilität beim einzelnen Patienten zu minimieren, sollte die

Tyverb[®] 250 mg Filmtabletten Novartis Pharma

Gabe von Tyverb in Bezug auf die Nahrungsaufnahme standardisiert werden, zum Beispiel durch Einnahme immer eine Stunde vor einer Mahlzeit (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2 zu Informationen zur Resorption).

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Daten haben gezeigt, dass Tyverb in Kombination mit Chemotherapie weniger wirksam ist als Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie. Tyverb ist in der adjuvanten Behandlungssituation nicht angezeigt.

Kardiotoxizität

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

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

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

Interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis

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

Hepatotoxizität

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

fig (15 bis 25 %), jedoch seltener in der japanischen Bevölkerung (1 %).

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

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

Diarrhoe

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

Schwerwiegende Hautreaktionen

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

Gleichzeitige Behandlung mit CYP3A4-Induktoren oder Inhibitoren

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

Eine gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4-Hemmstoffen sollte wegen des

Novartis Pharma Tyverb[®] 250 mg Filmtabletten

Risikos einer erhöhten Lapatinib-Exposition vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Lapatinib

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

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

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

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

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

Wirkung von Lapatinib auf andere Arzneimittel

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

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

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

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

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

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

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

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

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln und Getränken

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, eine zuverlässige Verhütungsmethode zu verwenden und während der Behandlung mit Tyverb eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

Die sichere Anwendung von Tyverb während der Stillzeit ist nicht belegt. Es ist nicht bekannt, ob Lapatinib in die Muttermilch übergeht. Bei Ratten wurde eine Verzögerung des Wachstums von Jungtieren, die Lapatinib über die Muttermilch ausgesetzt waren, beobachtet. Daher müssen Frauen, die eine Therapie mit Tyverb erhalten, abstillen.

Fertilität

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

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

Auf Basis der Pharmakologie von Lapatinib ist ein nachteiliger Effekt auf solche Aktivitäten nicht zu erwarten. Der klinische Zustand des Patienten und das Profil der unerwünschten Ereignisse von Lapatinib sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, Tätigkeiten zu verrichten, die Urteilsvermögen, motorische oder kognitive Fertigkeiten erfordern, in Betracht gezogen werden.

Tyverb[®] 250 mg Filmtabletten Novartis Pharma

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Siehe Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Verringerte linksventrikuläre Auswurf-fraktion und QT-Intervallverlängerung

Eine Verringerung der linksventrikulären Auswurf-fraktion (LVEF) wurde bei ungefähr 1 % der Patienten unter Lapatinib beobachtet und war in mehr als 70 % der Fälle asymptomatisch. Die Verminderung der LVEF klang wieder ab oder besserte sich in mehr als 70 % der Fälle, davon in ungefähr 60 % nach Unterbrechung der Behandlung mit Lapatinib und in ungefähr 40 % unter

Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig	Schlaflosigkeit*
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen†
Häufig	Kopfschmerzen*
Herzerkrankungen	
Häufig	Verringerte linksventrikuläre Auswurf-fraktion (siehe Abschnitt 4.2 – Dosisreduktion – kardiale Ereignisse und Abschnitt 4.4)
Nicht bekannt	Ventrikuläre Arrhythmien/Torsades de Pointes, QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm**
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hitzewallungen†
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Epistaxis†, Husten†, Dyspnoe†
Gelegentlich	Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Durchfall, der zu Dehydratation führen kann (siehe Abschnitt 4.2 – Dosisintervallverlängerung und Dosisreduktion – Andere Toxizitäten und Abschnitt 4.4), Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie*, Mundschleimhautentzündung*, Verstopfung*, Bauchschmerzen*
Häufig	Verstopfung†
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Hyperbilirubinämie, Hepatotoxizität (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Hautausschlag (einschließlich akneformer Dermatitis) (siehe Abschnitt 4.2 – Dosisintervallverlängerung und Dosisreduktion – Andere Toxizitäten), trockene Haut*†, palmar-plantare Erythrodyssäthesie*, Alopezie†, Pruritus†
Häufig	Nagelveränderungen einschließlich Paronychie
Nicht bekannt	Schwere Hautreaktionen, einschließlich Steven-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermale Nekrolyse (TEM)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig	Schmerzen in den Extremitäten*†, Rückenschmerzen*†, Arthralgie†
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fatigue, Schleimhautentzündung*, Asthenie†

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

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

** Nebenwirkungen aus Spontanberichten und der Literatur.

der weiteren Behandlung mit Lapatinib. Eine symptomatische Verminderung der LVEF wurde bei ungefähr 0,3 % der Patienten, die Lapatinib als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Krebs erhalten hatten, beobachtet. Die beobachteten Nebenwirkungen beinhalteten Dyspnoe, Herzinsuffizienz und Palpitationen. Insgesamt erholten sich 58 % dieser symptomatischen Patienten wieder. Eine Verminderung der LVEF wurde bei 2,5 % der Patienten, die Lapatinib in Kombination mit Capecitabin erhalten hatten, im Vergleich zu 1,0 % bei Capecitabin allein beobachtet. Über eine Verminderung der LVEF wurde bei 3,1 % der Patienten, die Lapatinib in Kombination mit Letrozol erhalten hatten, im Vergleich zu 1,3 % der Patienten, die Letrozol plus Placebo erhalten

hatten, berichtet. Über LVEF-Verringerungen wurde bei 6,7 % der Patienten, die Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab erhalten hatten, im Vergleich zu 2,1 % der Patienten, die Lapatinib allein erhalten hatten, berichtet.

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

Durchfall

Durchfall trat bei ungefähr 65 % der Patienten auf, die Lapatinib in Kombination mit Capecitabin erhalten hatten, bei 64 % der Patienten, die Lapatinib in Kombination mit Letrozol erhalten hatten, und bei 62 % der

Novartis Pharma Tyverb® 250 mg Filmtabletten

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

Hautausschlag

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

Hepatotoxizität

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel zur Inhibierung der EGFR (ErbB1)- und/oder HER2 (ErbB2)-Tyrosin-Phosphorylierung. Die maximale orale Dosis von Lapatinib, die in klinischen Studien gegeben wurde, betrug 1.800 mg einmal täglich.

Über asymptomatisch und symptomatisch verlaufende Fälle von Überdosierungen wurde bei mit Tyverb behandelten Patienten berichtet. Bei Patienten, die bis zu 5.000 mg Lapatinib eingenommen hatten, beinhalteten die beobachteten Symptome bekannte mit Lapatinib assoziierte Ereignisse (siehe Abschnitt 4.8) und in einigen Fällen schmerzhafte Kopfhaut- und/oder Schleimhautentzündungen. In einem Einzelfall wurde bei einem Patienten, der 9.000 mg Tyverb eingenommen hatte, eine Sinustachykardie (bei ansonsten normalem EKG) beobachtet.

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

	Beurteilung durch den Prüfarzt	
	Tyverb (1.250 mg/Tag) + Capecitabin (2.000 mg/m ² /Tag, Tage 1 bis 14 alle 21 Tage)	Capecitabin (2.500 mg/m ² /Tag, Tage 1 bis 14 alle 21 Tage)
	(N = 198)	(N = 201)
Zahl der TTP-Ereignisse	121	126
TTP im Median, Wochen	23,9	18,3
Relatives Risiko	0,72	
(95%-KI)	(0,56; 0,92)	
p-Wert	0,008	

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastisches Mittel, andere antineoplastische Mittel, Proteinkinasehemmer, ATC-Code: L01XE07

Wirkmechanismus

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Kombinationsbehandlung mit Tyverb und Capecitabin

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Tyverb in Kombination mit Capecitabin wurde bei Brustkrebspatienten mit gutem Allgemeinzustand in einer randomisierten Phase-III-Studie geprüft. Für die Teilnahme geeignete Patienten hatten HER2-überexprimierenden, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, der nach vorangegangenen Behandlungen, die Taxane, An-

thrazykline und Trastuzumab beinhalteten, progredient war. Die LVEF wurde bei allen Patienten (mittels Echokardiogramm [EKG] oder Radionuklidventrikulographie [MUGA]) vor Beginn der Behandlung mit Tyverb beurteilt, um sicherzustellen, dass der Ausgangswert der LVEF innerhalb des Normbereichs der jeweiligen Einrichtung lag. In dieser klinischen Studie wurde die LVEF in ungefähr achtwöchigen Abständen während der Behandlung mit Tyverb kontrolliert, um sicherzustellen, dass sie nicht unterhalb der unteren Grenze des Normbereichs der jeweiligen Einrichtung fiel. Die Mehrzahl der LVEF-Abnahmen (mehr als 60 % der Ereignisse) wurde während der ersten neun Wochen der Behandlung beobachtet, jedoch waren nur begrenzte Daten bei Langzeitexposition verfügbar.

Die Patienten erhielten randomisiert entweder 1.250 mg Tyverb einmal täglich (fortlaufend) mit Capecitabin (2.000 mg/m²/Tag an den Tagen 1 – 14 alle 21 Tage) oder Capecitabin allein (2.500 mg/m²/Tag an den Tagen 1 – 14 alle 21 Tage). Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zur Progression (TTP). Die Beurteilung erfolgte durch die Prüfarzte und durch ein unabhängiges Prüfungskomitee, das in Bezug auf die Behandlung verblindet war. Die Studie wurde auf Basis der Ergebnisse einer im Voraus festgelegten Interimsanalyse, die eine Verbesserung in der TTP bei Patienten, die Tyverb mit Capecitabin erhielten, zeigte, angehalten. In der Zeit zwischen der Interimsanalyse und dem Ende der Rekrutierung wurden weitere 75 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Analyse anhand der Beurteilung durch die Prüfarzte, basierend auf den Daten zum Ende der Rekrutierung, ist in Tabelle 1 dargestellt.

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

Die Ergebnisse einer aktualisierten Analyse der Gesamt-Überlebensdaten vom 28. September 2007 sind in Tabelle 2 auf Seite 6 dargestellt.

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

Tyverb[®] 250 mg Filmtabletten

Novartis Pharma

Es sind Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit von Tyverb in Kombination mit Capecitabin im Vergleich zu Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin verfügbar. In einer randomisierten Phase-III-Studie (EGF111438) (N=540) wurde die Wirkung dieser zwei Kombinationsregime auf die Inzidenz von ZNS-Metastasen als Lokalisation des ersten Rezidivs bei Frauen mit HER2-überexprimierendem metastasiertem Brustkrebs verglichen. Die Patientinnen erhielten randomisiert entweder 1.250 mg Tyverb (kontinuierlich) einmal täglich plus

Capecitabin (2.000 mg/m²/Tag an den Tagen 1 bis 14 alle 21 Tage) oder Trastuzumab (Initialdosis von 8 mg/kg, gefolgt von 6 mg/kg als wöchentliche Infusionen alle 3 Wochen) plus Capecitabin (2.500 mg/m²/Tag an den Tagen 1 bis 14 alle 21 Tage). Die Randomisierung wurde nach Trastuzumab-Vorbehandlung und Zahl der Vortherapien in der metastasierten Situation stratifiziert. Die Studie wurde abgebrochen, als die Zwischenanalyse (N=475) eine niedrige Inzidenz von ZNS-Ereignissen und eine überlegende Wirksamkeit des Arms

mit Trastuzumab plus Capecitabin bezüglich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamt-Überlebens zeigte (siehe Ergebnisse der finalen Analyse in Tabelle 3).

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

Wirkung von Lapatinib auf ZNS-Metastasen

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

Kombinationsbehandlung mit Tyverb und Trastuzumab

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab wurde beim metastasierten Brustkrebs in einer randomisierten Studie geprüft. Für die Teilnahme geeignete Patienten hatten metastasierten Brustkrebs im Stadium IV mit ErbB2-Genamplifikation (oder Protein-Überexpression), die vorher mit Anthrazyklinen

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

	Tyverb (1.250 mg/Tag) + Capecitabin (2.000 mg/m²/Tag, Tage 1 bis 14 alle 21 Tage) (N = 207)	Capecitabin (2.500 mg/m²/Tag, Tage 1 bis 14 alle 21 Tage) (N = 201)
Zahl der gestorbenen Patienten	148	154
Medianes Gesamt-Überleben, Wochen	74,0	65,9
Relatives Risiko	0,9	
(95%-KI)	(0,71; 1,12)	
p-Wert	0,3	

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

	Progressionsfreies Überleben (PFS) nach Beurteilung der Prüfärzte		Gesamt-Überleben (OS)	
	Tyverb (1.250 mg/Tag) + Capecitabin (2.000 mg/m²/Tag, Tage 1 bis 14 alle 21 Tage)	Trastuzumab (Initialdosis 8 mg/kg gefolgt von wöchentlichen Infusionen von 6 mg/kg alle 3 Wochen) + Capecitabin (2.500 mg/m²/Tag, Tage 1 bis 14 alle 21 Tage)	Tyverb (1.250 mg/Tag) + Capecitabin (2.000 mg/m²/Tag, Tage 1 bis 14 alle 21 Tage)	Trastuzumab (Initialdosis 8 mg/kg gefolgt von wöchentlichen Infusionen von 6 mg/kg alle 3 Wochen) + Capecitabin (2.500 mg/m²/Tag, Tage 1 bis 14 alle 21 Tage)
ITT-Population				
N	271	269	271	269
Zahl (%) mit Ereignissen ¹	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
Kaplan-Meier-Beurteilung, Monate^a				
Median (95%-KI)	6,6 (5,7; 8,1)	8,0 (6,1; 8,9)	22,7 (19,5; -)	27,3 (23,7; -)
Hazardrate, stratifiziert^b				
HR (95%-KI)	1,30 (1,04; 1,64)		1,34 (0,95; 1,90)	
p-Wert	0,021		0,095	
Patientinnen, die eine Trastuzumab-Vortherapie erhalten hatten*				
N	167	159	167	159
Zahl (%) mit Ereignissen ¹	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Median (95%-KI)	6,6 (5,7; 8,3)	6,1 (5,7; 8,0)	22,7 (20,1; -)	27,3 (22,5; 33,6)
HR (95%-KI)	1,13 (0,85; 1,50)		1,18 (0,76; 1,83)	
Patientinnen, die keine Trastuzumab-Vortherapie erhalten hatten*				
N	104	110	104	110
Zahl (%) mit Ereignissen ¹	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Median (95%-KI)	6,3 (5,6; 8,1)	10,9 (8,3; 15,0)	NE ² (14,6; -)	NE ² (21,6; -)
HR (95%-KI)	1,70 (1,15; 2,50)		1,67 (0,94; 2,96)	

KI = Konfidenzintervall

^a Das PFS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis erstmaligen Zeitpunkt einer Progression oder bis zum Tod jeglicher Ursache bzw. bis zu Zensurierung.

^b Pike-Schätzer der Hazardrate der Behandlungen < 1 weist auf ein niedrigeres Risiko für Tyverb plus Capecitabin im Vergleich zu Trastuzumab plus Capecitabin hin.

¹ Ein PFS-Ereignis beinhaltet entweder Progression oder Tod und ein OS-Ereignis beinhaltet Tod jeglicher Ursache.

² NE=Der Median wurde nicht erreicht.

* Post-hoc-Analyse

Novartis Pharma Tyverb[®] 250 mg Filmtabletten

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

	Lapatinib plus Trastuzumab (N = 148)	Lapatinib allein (N = 148)
Medianes PFS ¹ , Wochen (95%-KI)	12,0 (8,1; 16,0)	8,1 (7,6; 9,0)
Hazard Ratio (95%-KI)	0,73 (0,57; 0,93)	
P-Wert	0,008	
Ansprechrate, % (95%-KI)	10,3 (5,9; 16,4)	6,9 (3,4; 12,3)
Gestorben	105	113
Mediane Gesamt-Überleben ¹ , Monate (95%-KI)	14,0 (11,9; 17,2)	9,5 (7,6; 12,0)
Hazard Ratio (95%-KI)	0,74 (0,57; 0,97)	
P-Wert	0,026	

PFS = progressionsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall.
¹ Abschätzung nach Kaplan-Meier

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

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

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

	HER2-überexprimierende Population		HER2-negative Population	
	N = 111	N = 108	N = 478	N = 474
	Tyverb 1.500 mg/Tag + Letrozol 2,5 mg/Tag	Letrozol 2,5 mg/Tag + Plazebo	Tyverb 1.500 mg/Tag + Letrozol 2,5 mg/Tag	Letrozol 2,5 mg/Tag + Plazebo
Medianes PFS, Wochen (95%-KI)	35,4 (24,1; 39,4)	13,0 (12,0; 23,7)	59,7 (48,6; 69,7)	58,3 (47,9; 62,0)
Hazardrate	0,71 (0,53; 0,96)		0,90 (0,77; 1,05)	
P-Wert	0,019		0,188	
Objektive Ansprechrate (ORR)	27,9 %	14,8 %	32,6 %	31,6 %
Odds Ratio	0,4 (0,2; 0,9)		0,9 (0,7; 1,3)	
P-Wert	0,021		0,26	
Klinischer Nutzen (CBR)	47,7 %	28,7 %	58,2 %	31,6 %
Odds Ratio	0,4 (0,2; 0,8)		1,0 (0,7; 1,2)	
P-Wert	0,003		0,199	

KI = Konfidenzintervall
 HER2-Überexpression = IHC 3+ und/oder FISH-positiv; HER2-negativ = IHC 0, 1+ oder 2+ und/oder FISH-negativ
 Der klinische Nutzen war definiert als komplette Remissionen plus partielle Remissionen plus Stabilisierung der Erkrankung für ≥ 6 Monate.

und Taxanen behandelt worden waren. Zusätzlich musste in Übereinstimmung mit dem Prüfplan von den Prüfarzten bestätigt werden, dass die Erkrankung der Patienten unter ihrem letzten Trastuzumab-haltigen Schema in der metastasierten Situation progressiv verlaufen war. Die mediane Anzahl vorausgegangener Trastuzumab-haltiger Schemata war drei. Die Patienten erhielten randomisiert entweder Lapatinib 1.000 mg einmal täglich oral plus Trastuzumab 4 mg/kg

als intravenöse (i.v.) Initialdosis, gefolgt von 2 mg/kg i.v. wöchentlich (N = 148), oder Lapatinib 1.500 mg einmal täglich oral (N = 148). Patienten, die nach mindestens 4 Wochen unter der Lapatinib-Monotherapie objektiv progressiv waren, konnten zur Kombinationstherapie wechseln. Von den 148 Patienten im Monotherapie-Arm entschieden sich zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression 77 (52 %) für die Weiterbehandlung mit der Kombinationstherapie.

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

Kombinationsbehandlung mit Tyverb und Letrozol

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

Die Phase-III-Studie (EGF30008) war randomisiert, doppelblind und Plazebo-kontrolliert. Die Studie schloss Patienten ein, die keine vorangegangene Therapie für ihre metastasierende Erkrankung erhalten hatten. Der Rekrutierungszeitraum dieser Studie (Dezember 2003 bis Dezember 2006) ging der Einführung von Trastuzumab in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor voraus. Eine Vergleichsstudie zwischen Lapatinib und Trastuzumab in dieser Patientenpopulation wurde nicht durchgeführt.

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

Die Patienten erhielten randomisiert 2,5 mg Letrozol einmal täglich plus 1.500 mg Tyverb einmal täglich oder Letrozol zusammen mit Plazebo. Die Randomisierung wurde nach Erkrankungslokalisierung und der Zeit ab Absetzen vorangegangener adjuvanter Anti-Estrogen-Therapie stratifiziert. Der HER2-Status wurde retrospektiv mittels zentraler Laboruntersuchungen bestimmt. Von allen auf eine Behandlung randomisierten Patienten hatten 219 Patienten HER2-überexprimierende Tumore, die die prospektiv definierte Primärpopulation für die Wirksamkeitsanalyse waren. 952 Patienten hatten HER2-negative Tumore, und bei einer Gesamtzahl von 115 Patienten war der Tumorstatus unbestätigt (keine Tumorprobe, kein Untersuchungsergebnis oder irgendwelche anderen Gründe).

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

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

	Tyverb 1.500 mg/Tag + Letrozol 2,5 mg/Tag N = 111	Letrozole 2,5 mg/Tag + Plazebo N = 108
Prospektiv geplante OS-Analyse (zum Zeitpunkt der finalen Analyse des progressionsfreien Überlebens, 3. Juni 2008)		
Mediane Nachbeobachtung (Jahre)	2,64	2,64
Todesfälle (%)	50 (45)	54 (50)
Hazard-Ratio^a (KI 95%), p-Wert^b	0,77 (0,52; 1,14); 0,185	
Finale OS-Analyse (Post-hoc-Analyse, 7. August 2013)		
Mediane Nachbeobachtung (Jahre)	7,78	7,55
Todesfälle (%)	86 (77)	78 (72)
Hazard-Ratio^a (KI 95%), p-Wert	0,97 (0,07; 1,33); 0,848	
Mediane Werte aus der Kaplan-Meier-Analyse; HR- und p-Werte mittels Cox-Regressionsmodell, adjustiert bezüglich wichtiger prognostischer Faktoren.		
^a Schätzwert der Hazard-Ratio für die Behandlung, wobei < 1 ein niedrigeres Risiko für Letrozol 2,5 mg + Lapatinib 1.500 mg im Vergleich zu Letrozol 2,5 mg + Plazebo bedeutet.		
^b p-Wert mittels Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Krankheitslokalisierung und vorausgegangener adjuvanter Therapie zum Zeitpunkt des Screenings.		

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

Kardiale Elektrophysiologie

Der Einfluss von Lapatinib auf das QT-Intervall wurde in einer einfach verblindeten, plazebokontrollierten, einfachen Cross-Over-Studie (Plazebo und Wirkstoff) bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren untersucht (EGF114271) (n = 58). Während der 4 Tage dauernden Behandlungsperiode wurden drei Dosen Plazebo im Abstand von jeweils 12 Stunden am Morgen und Abend von Tag 1 und am Morgen von Tag 2 gegeben. Danach wurden drei Dosen mit jeweils 2.000 mg Lapatinib auf dieselbe Art gegeben. Messungen, einschließlich Elektrokardiogramme (EKGs) und die Entnahme von Proben für die pharmakokinetischen Untersuchungen wurden zur Baseline und zu identischen Zeitpunkten an den Tagen 2 und 4 durchgeführt.

In der auswertbaren Population (n = 37) wurde ein maximales mittleres $\Delta\Delta\text{QTcF}$ (90%-KI) von 8,75 ms (4,08; 13,42) 10 Stunden nach Einnahme der dritten Dosis mit 2.000 mg Lapatinib beobachtet. $\Delta\Delta\text{QTcF}$ überschritt den Schwellenwert von 5 ms, wobei die obere Grenze des 90%-KI einen Schwellenwert von 10 ms mehrfach überschritt. In der Population für die pharmakodynamischen Untersuchungen (n = 52) waren die Ergebnisse mit der auswertbaren Population vergleichbar (maximales $\Delta\Delta\text{QTcF}$ (90%-KI) von 7,91 ms (4,13; 11,68) beobachtet 10 Stunden nach Einnahme der dritten Dosis von 2.000 mg Lapatinib).

Es gibt eine positive Korrelation zwischen der Plasmakonzentration von Lapatinib und $\Delta\Delta\text{QTcF}$. Lapatinib führte zu einer maximalen mittleren Plasmakonzentration von 3.920 (3.450 bis 4.460) ng/ml (geometrisches Mittel/95%-KI), die das geometrische Mittel von $C_{\text{max,ss}}$ und dessen 95%-KI überschritt, die nach den zugelassenen Dosierungsschemata beobachtet wurden. Eine weitere Zunahme des Plasmaspitzenpiegels kann erwartet werden, wenn Lapatinib regelmäßig mit Nahrungsmitteln (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2) oder zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren eingenommen wird. Wenn Lapatinib zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren eingenommen wird, kann auf der Grundlage von Modell-basierter Vorhersagen (siehe Abschnitt 4.4) eine Verlängerung des QTc-Intervalls um 16,1 ms (12,6 bis 20,3 ms) erwartet werden.

Einfluss der Nahrung auf die Lapatinib-Exposition

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Die systemische Exposition von Lapatinib wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme erhöht. Die AUC-Werte von Lapatinib waren etwa um das 3- bzw. 4-Fache (die C_{max} -Werte etwa um das 2,5- bzw. 3-Fache) höher nach Gabe zu Mahlzeiten mit einem niedrigen (5 % Fett [500 Kalorien]) oder mit einem hohen Fettanteil (50 % Fett [1.000 Kalorien]) im Vergleich zur Gabe im Nüchternzustand. Die systemische Lapatinib-Exposition wird ebenso durch den Zeitpunkt der Gabe in Relation zur Nahrungsaufnahme beeinflusst. Im Verhältnis zum Einnahmezeitpunkt von 1 Stunde vor einem fettarmen Frühstück lagen die mittleren AUC-Werte um etwa das 2- bzw. 3-Fache höher, wenn Lapatinib 1 Stunde nach einer Mahlzeit mit einem niedrigen bzw. hohen Fettanteil gegeben wurde.

Verteilung

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

Biotransformation

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

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

Elimination

Die Halbwertszeit von Lapatinib nach Einmalgabe steigt mit steigender Dosis an.

Novartis Pharma Tyverb[®] 250 mg Filmtabletten

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

Nierenfunktionsstörungen

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

Leberfunktionsstörungen

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

In Kanzerogenitätsstudien mit Lapatinib nach oraler Verabreichung zeigten sich schwere Hautläsionen nach den höchsten getesteten Dosen, die auf Grundlage der AUC-basierten Exposition bei Mäusen und männlichen Ratten dem bis zu 2-Fachen und bei

weiblichen Ratten dem bis zu 15-Fachen der Exposition beim Menschen nach einmal täglicher Gabe von 1.250 mg Lapatinib entsprachen. Es gab keinen Hinweis auf ein karzinogenes Potenzial bei Mäusen. Bei Ratten war die Häufigkeit gutartiger Hämangiome der mesenterialen Lymphknoten in einigen Gruppen höher als in den mitlaufenden Kontrollgruppen. Ebenso wurde bei weiblichen Ratten nach einer Exposition, die dem 7- bis 10-Fachen der Exposition nach einer Gabe von 1.250 mg Lapatinib einmal täglich beim Menschen entspricht, eine Zunahme renaler Infarkte und papillärer Nekrosen beobachtet. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist unbekannt.

Es traten keine Effekte auf die Funktion der männlichen oder weiblichen Keimdrüsen von Ratten, die Paarung oder die Fertilität in Dosierungen bis zu 120 mg/kg/Tag (weibliche Tiere) bzw. bis zu 180 mg/kg/Tag (männliche Tiere) auf (dem 8- bzw. 3-Fachen der erwarteten klinischen Exposition beim Menschen). Die Wirkung auf die menschliche Fertilität ist unbekannt.

Lapatinib war weder klastogen noch mutagen in einer Testbatterie, die einen Chromosomenaberrationstest an Zellen des chinesischen Hamsters, einen Ames-Test, einen Chromosomenaberrationstest an humanen Lymphozyten und einen Chromosomenaberrationstest am Knochenmark von Ratten *in vivo* einschloss.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tyverb ist sowohl in Blisterpackungen als auch in Flaschen erhältlich.

Blisterpackungen
Für die Dosierung in einer Tyverb/Capecitabin-Kombination

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

ckungen für eine Tagesdosis von 5 Tabletten zu ermöglichen.

Bündelpackungen enthalten 140 (2 Packungen à 70) Filmtabletten.

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

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

Flaschen

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/07/440/001–007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
10. Juni 2008
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
10. Juni 2013

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2017

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Tyverb[®] 250 mg Filmtabletten

Novartis Pharma

Info-Service:

Telefon: (0 18 02) 23 23 00 (0,06 € pro Anruf aus dem deutschen Festnetz; max. 0,42 € pro Minute aus dem deutschen Mobilfunknetz)

Telefax: (09 11) 273-12 160



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt