

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Lapatinib Teva 250 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži lapatinibditosilat hidrat, što odgovara 250 mg lapatiniba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Žuta, ovalna filmom obložena tableta, približno 19 x 11 mm, s utisnutim 'L250' na jednoj strani i 'TV' na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lapatinib Teva je indiciran u liječenju odraslih bolesnika s karcinomom dojke čiji tumori pokazuju prekomjernu ekspresiju HER2 (ErbB2);

- u kombinaciji s kapecitabinom za bolesnike s uznapredovalom ili metastatskom bolesti koja je progredirala nakon prethodnog liječenja koje je moralo uključivati antracikline i taksane te nakon liječenja metastatske bolesti trastuzumabom (vidjeti dio 5.1).
- u kombinaciji s trastuzumabom za bolesnike s metastatskom bolesti uz negativne hormonske receptore koja je progredirala na prethodnoj terapiji (terapijama) trastuzumabom u kombinaciji s kemoterapijom (vidjeti dio 5.1).
- u kombinaciji s inhibitorom aromataze za žene u postmenopauzi s metastatskom bolesti uz pozitivne hormonske receptore, a koje trenutno nisu kandidati za kemoterapiju. Bolesnice u registracijskom ispitivanju nisu bile prethodno liječene trastuzumabom ili inhibitorom aromataze (vidjeti dio 4.4 i 5.1). Nisu dostupni podaci o djelotvornosti ove kombinacije u odnosu na trastuzumab u kombinaciji s inhibitorom aromataze u ovoj populaciji bolesnika.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Lapatinib Teva smije započeti isključivo liječnik s iskustvom u primjeni antineoplastičnih lijekova.

Tumori koji pokazuju prekomjernu ekspresiju HER2 (ErbB2) definirani su rezultatom IHC3+, ili IHC2+ uz amplifikaciju gena, ili samom amplifikacijom gena. HER2 status treba utvrditi primjenom točnih i validiranih metoda.

Doziranje

Doziranje pri kombinaciji Lapatinib Teva / kapecitabin

Preporučena doza lijeka Lapatinib Teva je 1250 mg (tj. pet tableta) jednom dnevno kontinuirano

H A L M E D
17 - 08 - 2023
O D O B R E N O

Preporučena doza kapecitabina je 2000 mg/m²/dan, podijeljeno u 2 doze u razmaku od 12 sati, od 1. do 14. dana u 21-dnevnom ciklusu (vidjeti dio 5.1). Kapecitabin se uzima s hranom ili unutar 30 minuta nakon jela. Molimo pogledajte cjelokupne informacije o propisivanju kapecitabina.

Doziranje pri kombinaciji Lapatinib Teva / trastuzumab

Preporučena doza lijeka Lapatinib Teva je 1000 mg (tj. četiri tablete) jednom dnevno kontinuirano.

Preporučena doza trastuzumaba je 4 mg/kg, a primjenjuje se intravenski kao udarna doza, nakon čega slijedi intravenska doza od 2 mg/kg tjedno (vidjeti dio 5.1). Molimo pogledajte cjelokupne informacije o propisivanju trastuzumaba.

Doziranje pri kombinaciji Lapatinib Teva / inhibitor aromataze

Preporučena doza lijeka Lapatinib Teva je 1500 mg (tj. šest tableta) jednom dnevno kontinuirano.

Za informacije o doziranju istodobno primijenjenog inhibitora aromataze pogledajte njegove cjelokupne informacije o propisivanju.

Odgadanje i smanjenje doze

Kardiološki događaji

Primjenu lijeka Lapatinib Teva potrebno je prekinuti u bolesnika sa simptomima povezanim sa smanjenom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke (LVEF), 3. ili višeg stupnja prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave Nacionalnog instituta za tumore (NCI CTCAE), ili ako se vrijednost ejekcijske frakcije lijeve klijetke (LVEF) spusti ispod utvrđene donje granice normalnih vrijednosti (vidjeti dio 4.4). S primjenom lijeka Lapatinib Teva može se ponovno započeti smanjenom dozom (750 mg/dan kad se primjenjuje s trastuzumabom, 1000 mg/dan kada se primjenjuje s kapecitabinom ili 1250 mg/dan kada se primjenjuje s inhibitorom aromataze) nakon najmanje 2 tjedna te ako se vrijednost ejekcijske frakcije lijeve klijetke vrati u normalu, a bolesnik nema simptoma.

Intersticijska bolest pluća / pneumonitis

Primjenu lijeka Lapatinib Teva potrebno je prekinuti u bolesnika koji imaju plućne simptome, a koji su prema NCI CTCAE kriterijima 3. ili višeg stupnja (vidjeti dio 4.4).

Proljev

Primjenu lijeka Lapatinib Teva potrebno je prekinuti u bolesnika s proljevom 3. stupnja prema NCI CTCAE ili 1. ili 2. stupnja s obilježjima komplikacija (umjereni do teški grčevi u trbuhu, mučnina ili povraćanje 2. ili višeg stupnja prema NCI CTCAE, smanjena funkcionalna sposobnost, vrućica, sepsa, neutropenija, svježa krv u stolici ili dehidracija) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Liječenje lijekom Lapatinib Teva može se ponovo započeti u manjoj dozi (smanjenoj sa 1000 mg/dan na 750 mg/dan, sa 1250 mg/dan na 1000 mg/dan ili sa 1500 mg/dan na 1250 mg/dan) kad se proljevi ublaže na 1. stupanj ili nestanu. Primjenu lijeka Lapatinib Teva potrebno je trajno prekinuti u bolesnika s proljevom 4. stupnja po NCI CTCAE.

Ostale toksičnosti

Prekid ili pauza u liječenju lijekom Lapatinib Teva razmatra se kada bolesnik razvije toksičnost 2. ili višeg stupnja prema NCI CTCAE. Liječenje se može ponovno započeti kada se toksičnost smanji na stupanj 1. ili niže, dozom od 1000 mg/dan u kombinaciji s trastuzumabom, dozom od 1250 mg/dan u kombinaciji s kapecitabinom ili 1500 mg/dan u kombinaciji s inhibitorom aromataze. Ako se znakovi toksičnosti ponovno pojave, primjena lijeka Lapatinib Teva počinje sa smanjenom dozom (750 mg/dan u kombinaciji s trastuzumabom, 1000 mg/dan u kombinaciji s kapecitabinom ili 1250 mg/dan u kombinaciji s inhibitorom aromataze).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Potreban je oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega obzirom da nema podataka o primjeni lapatiniba u ovoj populaciji bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

U slučaju teškog oštećenja funkcije jetre, primjenu lijeka Lapatinib Teva potrebno je prekinuti, a liječenje se ne smije više započinjati (vidjeti dio 4.4).

Primjenu lapatiniba u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre potrebno je provoditi s oprezom zbog povećane izloženosti lijeku. Ne postoje podaci o bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre dostatni za izdavanje preporuka o prilagodbi doze (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Podaci o primjeni lapatiniba u kombinaciji s kapecitabinom te lapatiniba u kombinaciji s trastuzumabom u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih su ograničeni.

U fazi III kliničkog ispitivanja kombinacije lapatiniba i letrozola, od ukupnog broja bolesnika s metastatskim rakom dojke pozitivnim na hormonske receptore (populacija planirana za liječenje n= 642), 44% njih je bilo dobi \geq 65 godina. Sveukupno, nije primijećena razlika u djelotvornosti i sigurnosti primjene kombinacije lapatiniba i letrozola između ovih bolesnica i bolesnica u dobi $<$ 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lapatiniba u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Lapatinib Teva je za peroralnu primjenu.

Dnevna doza lijeka Lapatinib Teva ne smije se dijeliti. Lapatinib Teva je potrebno uzeti najmanje jedan sat prije ili najmanje jedan sat nakon obroka. U svrhu smanjenja varijabilnosti u pojedinog bolesnika primjenu lijeka Lapatinib Teva potrebno je standardizirati u odnosu na unos hrane, na primjer, uvijek ga uzimati jedan sat prije obroka (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2 za informacije o apsorpciji).

Propuštene doze ne smiju se nadomještati, a doziranje je potrebno nastaviti sa sljedećom redovitom dnevnom dozom (vidjeti dio 4.9).

Za lijekove koji se istodobno uzimaju potrebno je pogledati njihove cjelokupne informacije o propisivanju za sve važne detalje o njihovom doziranju, uključujući smanjenje doze, kontraindikacije i informacije o sigurnosti.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Podaci su pokazali da je lapatinib u kombinaciji s kemoterapijom manje učinkovit nego trastuzumab u kombinaciji s kemoterapijom.

Kardiološka toksičnost

Lapatinib je povezan s prijavljenim smanjenjem LVEF-a (vidjeti dio 4.8). Lapatinib nije procjenjivan u bolesnika sa simptomatskim zatajenjem srca. Potreban je oprez pri primjeni lapatiniba u bolesnika koji pate od stanja koja mogu oštetiti funkciju lijeve klijetke (uključujući istodobnu primjenu potencijalno kardiotskičnih lijekova). U svih bolesnika potrebno je prije početka primjene lapatiniba procijeniti LVEF kako bi se utvrdilo da je njena vrijednost unutar utvrđene granice normalih vrijednosti. Ejekcijska frakcija lijeve klijetke se procjenjuje tijekom liječenja lapatinibom kako bi se utvrdilo da se ne smanjuje na neprihvatljivu razinu (vidjeti dio 4.2). U nekim slučajevima smanjenje LVEF može biti teško i dovesti do zatajenja srca. Prijavljeni su fatalni slučajevi, ali uzrok smrti nije sa sigurnošću utvrđen. U ispitivanjima koja su se provodila tijekom cijelog programa kliničkog razvoja lapatiniba, kardiološki događaji uključujući smanjenje LVEF prijavljeni su u oko 1% bolesnika. Simptomatsko smanjenje LVEF zabilježeno je u oko 0,3% bolesnika koji su primali lapatinib. No, kad se lapatinib primjenjivao u kombinaciji s trastuzumabom u metastatskom okruženju, incidencija kardioloških događaja uključujući smanjenje LVEF bila je viša (7%) u odnosu na skupinu koja je primala samo lapatinib (2%) u pivotalnom ispitivanju. Kardiološki događaji zabilježeni u ovom ispitivanju po prirodi i težini se mogu usporediti s prethodno zabilježenim događajima s lapatinibom.

U posebnom placebo kontroliranom ukriženom ispitivanju u ispitanika s uznapredovalim solidnim tumorima dokazano je povećanje QTc intervala ovisno o koncentraciji.

Potreban je oprez ukoliko se lapatinib primjenjuje u bolesnika sa stanjima koja mogu rezultirati produljenjem QTc intervala (uključujući hipokalijemiju, hipomagnezijemiju, i kongenitalni sindrom produljenog QT intervala), kod istodobne primjene drugih lijekova za koje je poznato da produljuju QT interval, ili u stanjima koja povećavaju izloženost lapatinibu, kao što je istodobna primjena snažnih inhibitora CYP3A4. Hipokalijemiju ili hipomagnezijemiju je potrebno korigirati prije početka liječenja. Elektrokardiogram s mjerenjem QT intervala potrebno je napraviti prije i jedan do dva tjedna nakon početka terapije lapatinibom. Kada je klinički indicirano, npr. nakon započinjanja istodobnog liječenja koje može utjecati na QT interval ili može biti u interakciji s lapatinibom, također je potrebno razmotriti mjerenje EKG-a.

Intersticijska bolest pluća i pneumonitis

Lapatinib je povezan s prijavama plućne toksičnosti, uključujući intersticijsku bolest pluća i pneumonitis (vidjeti dio 4.8). Potrebno je pratiti bolesnike kako bi se uočili simptomi plućne toksičnosti (dispneja, kašalj, vrućica) i liječenje prekinuti u bolesnika koji prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave Nacionalnog instituta za tumore imaju simptome 3. ili višeg stupnja. Plućna toksičnost može biti teška i voditi do zatajenja disanja. Prijavljeni su fatalni slučajevi, ali uzročna povezanost nije utvrđena sa sigurnošću.

Hepatotoksičnost

Hepatotoksičnost je uočena pri primjeni lapatiniba, i može u rijetkim slučajevima biti fatalna. Hepatotoksičnost se može pojaviti nekoliko dana do više mjeseci nakon započinjanja liječenja. Prije početka liječenja bolesnike je potrebno savjetovati o potencijalnoj hepatotoksičnosti. Potrebno je procijeniti funkciju jetre (vrijednosti transaminaza, bilirubina i alkalne fosfataze) prije samog početka liječenja te je pratiti nakon toga, jednom mjesečno, ili kako je klinički indicirano. Ukoliko dođe do teškog oštećenja funkcije jetre, liječenje lapatinibom potrebno je prekinuti i ne smije se više započinjati. Bolesnici koji nose HLA alele DQA1*02:01 i DRB1*07:01 imaju povišen rizik od hepatotoksičnosti povezane s lapatinibom. U velikom, randomiziranom kliničkom ispitivanju monoterapije lapatinibom (n=1194), kumulativna učestalost teških oštećenja jetre (ALT > 5 puta iznad gornje granice normale, 3. stupanj prema NCI CTCAE) po isteku 1. godine liječenja bila je ukupno 2,8%. Kumulativna učestalost kod nositelja DQA1*02:01 i DRB1*07:01 alela bila je 10,3%, a kod osoba koje nisu nositelji je iznosila 0,5%. Nositeljstvo HLA rizičnih alela je često (15 do 25%) u bjelačkim, azijskim, afričkim i hispanjskim populacijama, a rjeđe (1%) u japanskoj populaciji.

Neophodan je oprez pri primjeni lapatiniba u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre i bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Proljev

Prijavljeni su slučajevi proljeva, uključujući teški oblik proljeva, pri primjeni lapatiniba (vidjeti dio 4.8). Proljev može biti opasan po život ako je praćen dehidracijom, bubrežnom insuficijencijom, neutropenijom i/ili disbalansom elektrolita, a prijavljeni su i fatalni slučajevi. Proljev se u pravilu pojavljuje rano tijekom liječenja lapatinibom, a u gotovo polovice tih bolesnika se proljev prvi put javi unutar prvih 6 dana. Obično traje 4-5 dana. Proljev izazvan lapatinibom najčešće je niskog stupnja, dok se teški proljev 3. ili 4. stupnja prema NCI CTCAE pojavljuje u < 10%, odnosno < 1% bolesnika. Na početku liječenja potrebno je utvrditi motilitet crijeva bolesnika i bilo koje druge simptome (npr. vrućicu, bol tipa grčeva, mučninu, povraćanje, omaglicu i žeđ) kako bi bilo moguće uočiti bilo kakve promjene tijekom liječenja i lakše identificirati bolesnike s povišenim rizikom od pojave proljeva. Bolesnike je potrebno uputiti da odmah prijave bilo kakve promjene u radu crijeva. U potencijalno teškim slučajevima proljeva treba razmotriti određivanje broja neutrofila i mjerenje tjelesne temperature. Važno je proaktivno zbrinjavanje proljeva antidijaroidicima. Teški slučajevi proljeva mogu zahtijevati primjenu elektrolita i tekućine peroralnim ili intravenskim putem, primjenu antibiotika kao što su fluorokinoloni (posebno ako proljev potraje duže od 24 sata, ako je praćen vrućicom ili neutropenijom 3. ili 4. stupnja), te pauzu ili prekid liječenja lapatinibom (vidjeti dio 4.2 – odgađanje i smanjenje doze – proljev).

Ozbiljne kožne reakcije

Prijavljene su ozbiljne kožne reakcije pri primjeni lapatiniba. Ako se posumnja na pojavu eritema multiforme ili na reakcije opasne po život poput Stevens-Johnsonovog sindroma ili toksičnu epidermalnu nekrolizu (npr. progresivni kožni osip često s mjehurićima ili lezijama sluznica), potrebno je prekinuti liječenje lapatinibom.

Istodobno liječenje inhibitorima ili induktorima CYP3A4

Potrebno je izbjegavati istodobno liječenje induktorima CYP3A4 zbog rizika od smanjene izloženosti lapatinibu (vidjeti dio 4.5).

Potrebno je izbjegavati istodobno liječenje snažnim inhibitorima CYP3A4 zbog rizika od povećane izloženosti lapatinibu (vidjeti dio 4.5).

Potrebno je izbjegavati sok od grejpa tijekom liječenja lijekom lapatinibom (vidjeti dio 4.5).

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lapatiniba s lijekovima za peroralnu primjenu uske terapijske širine koji su supstrati CYP3A4 i/ili CYP2C8 (vidjeti dio 4.5).

Potrebno je izbjegavati istodobno liječenje tvarima koje povisuju pH želuca, s obzirom da može doći do smanjenja topljivosti i apsorpcije lapatiniba (vidjeti dio 4.5).

Lapatinib Teva sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na lapatinib

Lapatinib se većinom metabolizira pomoću CYP3A (vidjeti dio 5.2).

U zdravih dobrovoljaca koji su primali ketokonazol, koji je snažan inhibitor CYP3A4, pri dozi od 200 mg dvaput dnevno tijekom 7 dana, sistemska izloženost lapatinibu (100 mg dnevno) bila je povećana za oko 3,6 puta, a poluvijek je bio povećan za 1,7 puta. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lapatiniba sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. ritonavir, sakvinavir, telitromicin, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, nefazodon). Istodobnu primjenu lapatiniba s umjerenim inhibitorima CYP3A4 potrebno je nastaviti s oprezom, uz pažljivo praćenje kliničkih nuspojava.

H A L M E D
17 - 08 - 2023
ODOBRENO

U zdravih dobrovoljaca koji su primali karbamazepin, induktor CYP3A4, pri dozi od 100 mg dvaput dnevno tijekom 3 dana i 200 mg dvaput dnevno tijekom 17 dana, sistemska izloženost lapatinibu bila je smanjena za oko 72%. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lapatiniba s poznatim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenitoin ili gospina trava).

Lapatinib je supstrat za prijenosne proteine Pgp i BCRP. Inhibitori (ketokonazol, itrakonazol, kinidin, verapamil, ciklosporin, i eritromicin) i induktori (rifampicin i gospina trava) ovih proteina mogu promijeniti izloženost i/ili distribuciju lapatiniba (vidjeti dio 5.2).

Topljivost lapatiniba ovisna je o pH. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu s tvarima koje povisuju pH vrijednost želuca, s obzirom da može doći do smanjenja topljivosti i apsorpcije lapatiniba. Prethodna primjena inhibitora protonske pumpe (esomeprazola) snizila je izloženost lapatinibu za prosječno 27% (raspon od 6% do 49%). Ovaj učinak se smanjuje s povećanjem dobi od otprilike 40 prema 60 godina starosti.

Učinci lapatiniba na druge lijekove

Lapatinib inhibira CYP3A4 *in vitro* pri klinički značajnim koncentracijama. Istodobna primjena lapatiniba s oralnim midazolomom rezultira u povećanju AUC midazolama za približno 45%. Kod intravenske primjene midazolama nema klinički značajnog povećanja AUC. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lapatiniba s lijekovima za peroralnu primjenu uske terapijske širine koji su supstrati CYP3A4 (npr. cisaprid, pimozid i kinidin) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Lapatinib inhibira CYP2C8 *in vitro* pri klinički značajnim koncentracijama. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lapatiniba i lijekova uske terapijske širine koji su supstrati CYP2C8 (npr. repaglinid) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Istodobna primjena lapatiniba i intravenskog paklitaksela povećava izloženost paklitakselu za 23% zbog inhibicije CYP2C8 i/ili Pgp-a lapatinibom. U kliničkim ispitivanjima ove kombinacije lijekova zapaženo je povećanje incidencije i težine proljeva i neutropenije. Savjetuje se oprez pri istodobnoj primjeni lapatiniba i paklitaksela.

Istodobna primjena lapatiniba i intravenskog docetaksela nije značajno utjecala na AUC ili C_{max} bilo koje od aktivnih supstanci. Ipak, porasla je pojavnost docetakselom inducirane neutropenije.

Istodobna primjena lapatiniba i irinotekana (kada se primjenjuje kao dio FOLFIRI protokola) uzrokovala je približno 40%-tno povećanje AUC za SN-38 koji je aktivni metabolit irinotekana. Točan mehanizam ove interakcije nije poznat, ali se pretpostavlja da lapatinib inhibira jedan ili više prijenosnih proteina. Nuspojave je potrebno pažljivo nadzirati ukoliko se lapatinib primjenjuje istodobno s irinotekanom te je potrebno razmišljati i o mogućem smanjenju doze irinotekana.

Lapatinib *in vitro* inhibira transportni protein Pgp u klinički značajnim koncentracijama. Istodobna primjena lapatiniba i peroralno primijenjenog digoksina rezultirala je povećanjem AUC za digoksin od približno 80%. Potreban je oprez kada se lapatinib primjenjuje istodobno s lijekovima uske terapijske širine koji su supstrati za Pgp, a smanjivanje doze Pgp supstrata potrebno je uzeti u obzir.

Lapatinib inhibira prijenosne proteine BCRP i OATP1B1 *in vitro*. Klinički značaj ovog učinka nije procjenjivan. Ne može se isključiti utjecaj lapatiniba na farmakokinetiku supstrata BCRP (npr. topotekan) i OATP1B1 (npr. rosuvastatin) (vidjeti dio 5.2).

Istodobna primjena lapatiniba s kapecitabinom, letrozolom ili trastuzumabom nije značajno promijenila farmakokinetiku ovih lijekova (ili metabolite kapecitabina) ili lapatiniba.

Interakcije s hranom i pićem

Uz hranu se bioraspoloživost lapatiniba povećava do oko 4 puta, ovisno npr. o sadržaju masnoća u obroku. Nadalje, ovisno o vrsti hrane, bioraspoloživost je približno 2-3 puta veća kada se lapatinib uzme 1 sat nakon jela u usporedbi s uzimanjem 1 sat prije prvog obroka u danu (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Sok od grejpa može inhibirati CYP3A4 u stijenki crijeva i povisiti bioraspoloživost lapatiniba te ga je stoga potrebno izbjegavati tijekom liječenja lapatinibom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Ženama u reproduktivnoj dobi mora se savjetovati primjena odgovarajuće kontracepcije kako bi izbjegle trudnoću tijekom liječenja lapatinibom i još najmanje 5 dana nakon posljednje doze.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni lapatiniba trudnoći. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik kod ljudi nije poznat.

Lapatinib se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako to nije izričito potrebno.

Dojenje

Sigurna primjena lapatiniba tijekom dojenja nije utvrđena. Nije poznato izlučuje li se lapatinib u majčino mlijeko u ljudi. Kod štakora je primijećeno zaostajanje u rastu kod mladunčadi koja je bila izložena lapatinibu putem majčinog mlijeka. Dojenje se mora prekinuti kod žena koje se liječe lapatinibom i još najmanje 5 dana nakon posljednje doze.

Plodnost

Nema odgovarajućih podataka o primjeni lapatiniba u žena reproduktivne dobi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lapatinib Teva ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Štetan utjecaj na ove aktivnosti nije predvidiv iz farmakologije lapatiniba. Kada se razmatra bolesnikova sposobnost izvođenja zadataka koji zahtijevaju prosudbene, motoričke i kognitivne vještine, potrebno je imati u vidu klinički status bolesnika i sigurnosni profil lapatiniba.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lapatiniba procjenjivana je u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim kemoterapijama za različite vrste karcinoma u više od 20 000 bolesnika, uključujući 198 bolesnika koji su primali lapatinib u kombinaciji s kapecitabinom, 149 bolesnika koji su primali lapatinib u kombinaciji s trastuzumabom i 654 bolesnika koji su primali lapatinib u kombinaciji s letrozolom (vidjeti dio 5.1).

Najčešće nuspojave (> 25%) tijekom liječenja lapatinibom bile su gastrointestinalne nuspojave (primjerice proljev, mučnina i povraćanje) i osip. Palmarno-plantarna eritrodizesteziya bila je česta (> 25%) i pri primjeni kombinacije lapatiniba i kapecitabina. Incidencija palmarno-plantarne eritrodizesteziye je u skupini koja je primala lapatinib i kapecitabin bila slična onoj u skupini koja je primala samo kapecitabin. Proljev je bio najčešća nuspojava koja je rezultirala prekidom liječenja pri primjeni lapatiniba u kombinaciji s kapecitabinom ili s letrozolom.

Nisu prijavljene dodatne nuspojave povezane s lapatinibom primijenjenim u kombinaciji s trastuzumabom. Incidencija kardiološke toksičnosti je bila povišena, no ti su događaji po prirodi i težini bili usporedivi s događajima prijavljenima u kliničkom programu lapatiniba (vidjeti dio 4.7).

kardiološka toksičnost). Ti se podaci temelje na izloženosti 149 bolesnika toj kombinaciji u pivotalnom ispitivanju.

Tablični prikaz nuspojava

Prijavljene su sljedeće nuspojave kao uzročno povezane s lapatinibom u monoterapiji ili lapatinibom u kombinaciji s kapecitabinom, trastuzumabom ili letrozolom.

Nuspojave su klasificirane na sljedeći način prema učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema redoslijedu smanjenja ozbiljnosti.

Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetko	Reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksiju (vidjeti dio 4.3)
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	Anoreksija
Psihijatrijski poremećaji	
Vrlo često	Insomnija*
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	Glavobolja [†]
Često	Glavobolja*
Srčani poremećaji	
Često	Smanjenje ejskijske frakcije lijeve klijetke (vidjeti dio 4.2 – smanjenje doze – srčani događaji i dio 4.4).
Nepoznato	Ventrikulske aritmije/ <i>Torsade de Pointes</i> , produljenje QT intervala u elektrokardiogramu**
Krvožilni poremećaji	
Vrlo često	Navale vrućine [†]
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo često	Epistaksa [†] , kašalj [†] , dispneja [†] .
Manje često	Intersticijska bolest pluća/pneumonitis.
Nepoznato	Plućna arterijska hipertenzija**.
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	Proljevanje, koji može dovesti do dehidracije (vidjeti dio 4.2 – odgađanje doze i smanjenje doze – druge toksičnosti i dio 4.4), mučnina, povraćanje, dispepsija*, stomatitis*, konstipacija*, bol u abdomenu*.
Često	Konstipacija [†]
Poremećaji jetre i žuči	
Često	Hiperbilirubinemija, hepatotoksičnost (vidjeti dio 4.4).
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	Osip (uključujući akneiformni dermatitis) (vidjeti dio 4.2 – odgađanje doze i smanjenje doze – druge toksičnosti), suha koža* [†] , palmarno plantarna eritrodizestezijska*, alopecija [†] , svrbež [†] .
Često	Poremećaji nokta uključujući paronihiju, kožne fisure.
Nepoznato	Ozbiljne kožne reakcije, uključujući Stevens Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN)**
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Vrlo često	Bolovi u udovima* [†] , bol u leđima* [†] , artralgijska [†] .
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	Umor, upala sluznice*, astenija [†] .

* Ove nuspojave su zabilježene pri primjeni lapatiniba u kombinaciji s kapecitabinom.

[†] Ove nuspojave su zabilježene pri primjeni lapatiniba u kombinaciji s letrozolom.

** Nuspojave iz spontanijh prijava i literature

Opis odabranih nuspojava

H A L M E D
17 - 08 - 2023
O D O B R E N O

Smanjena ejekcijska frakcija lijeve klijetke i produljenje QT intervala

Smanjenje ejekcijske frakcije lijeve klijetke (LVEF) prijavljeno je u oko 1% bolesnika pri liječenju lapatinibom, a koji su bili bez simptoma u više od 70% slučajeva. Vrijednosti LVEF se vratila u raspon normalnih vrijednosti ili poboljšala u više od 70% slučajeva, od čega u oko 60% nakon prekida liječenja lapatinibom, a u oko 40% slučajeva se lapatinib nastavio primjenjivati. Simptomatsko smanjenje LVEF primijećeno je u oko 0,3% bolesnika koji su primali monoterapiju lapatinibom ili lapatinib u kombinaciji s drugim antitumorskim lijekovima. Primijećene nuspojave uključivale su dispneju, zatajenje srca i palpitacije. Ukupno 58% ovih simptomatskih bolesnika se oporavilo. Smanjenje vrijednosti LVEF prijavljeno je u 2,5% bolesnika koji su primali lapatinib u kombinaciji s kapecitabinom, u usporedbi s 1,0% liječenih monoterapijom kapecitabinom. Smanjenje LVEF prijavljeno je u 3,1% bolesnika koji su primali lapatinib u kombinaciji s letrozolom u usporedbi s 1,3% bolesnika koji su primali letrozol i placebo. Smanjenje LVEF prijavljeno je u 6,7% bolesnika koji su primali lapatinib u kombinaciji s trastuzumabom, u odnosu na 2,1% bolesnika koji su primali samo lapatinib.

O koncentraciji ovisno povećanje QTcF (maksimalna srednja vrijednost $\Delta\Delta\text{QTcF}$ je 8,75 ms; 90% CI 4,08; 13,42) zabilježeno je u posebnom ispitivanju QT intervala u bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima (vidjeti dio 4.4).

Proljev

Proljev se pojavio u oko 65% bolesnika koji su primali lapatinib u kombinaciji s kapecitabinom, u 64% bolesnika koji su primali lapatinib u kombinaciji s letrozolom i 62% bolesnika koji su primali lapatinib u kombinaciji s trastuzumabom. Većina slučajeva proljeva bila je 1. ili 2. stupnja te nije za posljedicu imala prekid liječenja lapatinibom. Proljev dobro reagira na proaktivno zbrinjavanje (vidjeti dio 4.4). Ipak, prijavljeno je nekoliko slučajeva akutnog zatajenja bubrega nakon teške dehidracije uslijed proljeva.

Osip

Osip se pojavio u oko 28% bolesnika koji su primali lapatinib u kombinaciji s kapecitabinom u 45% bolesnika koji su primali lapatinib u kombinaciji s letrozolom i u 23% bolesnika koji su primali lapatinib u kombinaciji s trastuzumabom. Osip je općenito bio niskog stupnja težine i nije rezultirao prekidom liječenja lapatinibom. Liječnicima propisivačima se preporučuje da izvrše pregled kože bolesnika prije početka liječenja te ih redovito prate tijekom liječenja. Bolesnike koji imaju kožne reakcije treba savjetovati da izbjegavaju izlaganje sunčevom svjetlu te da koriste zaštitne kreme širokog spektra sa zaštitnim faktorom ≥ 30 . Ukoliko se kožna reakcija pojavi potrebno je vršiti pregled kože prilikom svake posjete sve do jedan mjesec nakon povlačenja kožnih promjena. Bolesnike s opsežnim ili perzistentnim kožnim reakcijama potrebno je uputiti na pregled dermatologu.

Hepatotoksičnost

Rizik od hepatotoksičnosti izazvane lapatinibom bio je povezan s nositeljstvom HLA alela DQA1*02:01 i DRB1*07:01 (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Ne postoji specifični antidot za inhibiciju EGFR (ErbB1) i/ili ErbB2 (HER2) tirozin fosforilacije. Maksimalna oralna doza lapatiniba primijenjena u kliničkim ispitivanjima je 1800 mg jednom dnevno.

IPALMED
17 - 08 - 2023
ODOBRENO

Prijavljeni su asimptomatski i simptomatski slučajevi predoziranja u bolesnika koji su liječeni lapatinibom. U bolesnika koji su uzeli do 5000 mg lapatiniba primijećeni su simptomi koji uključuju s lapatinibom povezane događaje (vidjeti dio 4.8) i, u nekim slučajevima, osjetljivo vlasništvo i/ili upale sluznice. U jednom je slučaju u bolesnika koji je uzeo 9000 mg lapatiniba zabilježena sinusna tahikardija (uz inače normalan EKG nalaz).

Lapatinib se ne izlučuje putem bubrega u značajnoj mjeri i uvelike se veže za proteine plazme te se stoga hemodijaliza ne smatra učinkovitom metodom za pojačanje eliminacije lapatiniba.

Daljnje zbrinjavanje je potrebno ukoliko je klinički indicirano ili ga preporučuje Nacionalni centar za otrovanje, ukoliko on postoji.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastični lijekovi, inhibitori tirozin kinaze receptora humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2), ATK oznaka: L01EH01

Mehanizam djelovanja

Lapatinib, 4-anilinokinazolin je inhibitor intracelularnih tirozin kinaznih domena i EFGR (ErbB1) i HER2 (ErbB2) receptora (utvrđene Kiapp vrijednosti 3nM i 13nM, po istom redoslijedu) s polaganom stopom otpuštanja s ovih receptora (poluvijek dulji ili jednak 300 minuta). Lapatinib inhibira rast tumorskih stanica potaknut ErbB-om in vitro i na raznim životinjskim modelima.

Kombinacija lapatiniba i trastuzumaba može ponuditi komplementarne mehanizme djelovanja, kao i moguće mehanizme rezistencije koji se ne preklapaju. Inhibitorni učinci lapatiniba na rast procjenjivani su na staničnim linijama kondicioniranim trastuzumabom. Lapatinib je in vitro zadržao značajnu aktivnost prema HER2 amplificiranim staničnim linijama raka dojke selektiranim za dugoročan rast u mediju koji sadrži trastuzumab te je u tim staničnim linijama pokazao sinergistički učinak u kombinaciji s trastuzumabom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Liječenje kombinacijom lapatinib i kapecitabina

Djelotvornost i sigurnost lapatiniba u kombinaciji s kapecitabinom u bolesnika s rakom dojke dobrog općeg stanja procjenjivana je u fazi III randomiziranog ispitivanja. Bolesnici koji su ispunjavali kriterije za uključivanje pokazivali su prekomjernu ekspresiju HER2, imali su lokalno uznapredovao ili metastatski rak dojke, koji je napredovao nakon prethodnog liječenja koje je uključivalo taksane, antracikline i trastuzumab. Ejekcijska frakcija lijeve klijetke (LVEF) je procjenjivana u svih bolesnika (ultrazvukom ili radionuklidnom ventrikulografijom [MUGA]) prije početka liječenja lapatinibom, kako bi se utvrdilo da je početna vrijednost unutar utvrđenih granica normalnih vrijednosti. U kliničkom ispitivanju LVEF je praćena tijekom liječenja lapatinibom, u intervalima od približno osam tjedana, kako bi se osiguralo da njena vrijednost ne padne ispod utvrđene donje granice normalnih vrijednosti. Većina smanjenja vrijednosti LVEF-a (više od 60% događaja) primijećena je tijekom prvih devet tjedana liječenja, međutim dostupni podaci o dugotrajnoj izloženosti su ograničeni.

Bolesnici su bili randomizirani da primaju ili lapatinib 1250 mg jednom dnevno (kontinuirano) plus kapecitabin (2000 mg/m²/dan od 1. do 14. dana svakih 21 dan), ili da primaju samo kapecitabin (2500 mg/m²/dan od 1. do 14. dana svakih 21 dan). Primarni ishod ispitivanja bilo je vrijeme do progresije bolesti. Procjene su provodili ispitivači u studiji i nezavisna ocjenjivačka skupina za koju je liječenje bilo slijepo. Ispitivanje je zaustavljeno na osnovi rezultata prespecificirane privremene analize koja je pokazala produljenje vremena do progresije bolesti za bolesnike koji su primali lapatinib plus kapecitabin. Dodatnih 75 bolesnika uključeno je u ispitivanje u periodu od provedene privremene analize do kraja uključivanja. Ispitivačeva analiza podataka nakon završetka uključivanja prikazana je u tablici 1.

Tablica 1 Vrijeme do progresije, podaci iz ispitivanja EGF100151 (lapatinib / kapecitabin)

	Procjena ispitivača	
	Lapatinib ((1250 mg/dan) + kapecitabin (2000 mg/m ² /dan, 1.-14. dana, ciklus od 21 dan)	Kapecitabin (2500 mg/m ² /dan, 1.-14. dana, ciklus od 21 dan)
	(N = 198)	(N = 201)
Broj TTP događaja	121	126
Medijan vremena do progresije bolesti, tjedni	23,9	18,3
Omjer hazarda	0,72	
(95% CI)	(0,56, 0,92)	
p vrijednost	0,008	

Neovisna ocjena podataka također je pokazala da je lapatinib u kombinaciji s kapecitabinom značajno produžio vrijeme do progresije (omjer hazarda 0,57 [95% CI 0,43; 0,77] p=0,0001) u usporedbi s monoterapijom kapecitabinom.

U tablici 2, u nastavku, su predstavljeni rezultati ažurirane analize podataka ukupne stope preživljenja do 28. rujna 2007.

Tablica 2 Podaci o ukupnoj stopi preživljenja iz studije EGF100151 (lapatinib / kapecitabin)

	Lapatinib (1250 mg/dan) + kapecitabin(2000 mg/m ² /dan, 1.-14. dan, ciklus od 21 dan)	Kapecitabin (2500 mg/m ² /dan, 1.-14. dan, ciklus od 21 dan)
	(N = 207)	(N = 201)
Broj umrlih ispitanika	148	154
Medijan ukupnog preživljenja, tjedni	74,0	65,9
Omjer hazarda	0,9	
(95% CI)	(0,71, 1,12)	
p vrijednost	0,3	

U kombiniranom liječenju bilo je 4 (2%) progresije u središnjem živčanom sustavu u usporedbi s 13 (6%) progresija u monoterapiji kapecitabinom.

Dostupni su podaci o djelotvornosti i sigurnosti lapatiniba u kombinaciji s kapecitabinom u odnosu na trastuzumab u kombinaciji s kapecitabinom. Randomizirano ispitivanje faze III (EGF111438) (N=450) uspoređivalo je učinak dva režima na incidenciju metastaza u CNS-u kao mjestu prvog relapsa u žena s metastatskim karcinomom dojke s prekomjernom HER2 ekspresijom. Bolesnice su randomizirane kako bi primile lapatinib 1250 mg jednom na dan (kontinuirano) plus kapecitabin (2000 mg/m²/dan 1.-14. dana svakih 21 dan), ili trastuzumab (udarna doza od 8 mg/kg nakon čega slijedi infuzija 6 mg/kg svaka 3 tjedna) plus kapecitabin (2500 mg/m²/dan, 1.-14. dana, svakih 21 dana). Randomizacija je stratificirana prema prethodnom liječenju trastuzumabom i broju prethodnih liječenja metastatske bolesti. Studija je obustavljena kada je interim analiza (N=475) pokazala nisku incidenciju CNS događaja i superiornu djelotvornost u skupini trastuzumab plus kapecitabin obzirom na preživljenje bez progresije i ukupno preživljenje (vidjeti rezultate završne analize u Tablici 3).

U skupini lapatinib plus kapecitabin 8 bolesnika (3,2%) je imalo CNS kao mjesto prve progresije u usporedbi s 12 bolesnika (4,8%) u skupini trastuzumab plus kapecitabin.

Učinak lapatiniba na metastaze u CNS-u

Lapatinib je, što se tiče objektivnih odgovora, pokazao skromnu aktivnost u liječenju utvrđenih metastaza u CNS-u. U prevenciji metastaza u CNS-u u liječenju metastatskog i ranog stadija karcinoma dojke, uočena aktivnost bila je ograničena.

Tablica 3 Analiza prema procjeni ispitivača o preživljenju bez progresije bolesti i ukupnom preživljenju

	Preživljenje bez progresije bolesti		Overall survival	
	Lapatinib (1250 mg/dan) + kapecitabin (2000 mg/m ² /dan, 1.-14. dana, ciklus od 21 dan)	Trastuzumab (udarna doza od 8 mg/kg nakon čega slijedi infuzija 6 mg/kg svaka 3 tjedna) + kapecitabin (2500 mg/m ² /dan, 1.-14. dana, ciklus od 21 dan)	Lapatinib (1250 mg/dan) + kapecitabin (2000 mg/m ² /dan, 1.-14. dana, ciklus od 21 dan)	Trastuzumab (udarna doza od 8 mg/kg nakon čega slijedi infuzija 6 mg/kg svaka 3 tjedna) + kapecitabin (2500 mg/m ² /dan, 1.-14. dana, ciklus od 21 dan)
Populacija planirana za liječenje				
N	271	269	271	269
Broj (%) s događajem ¹	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
Kaplan-Meier procjena, mjeseci^a				
Medijan (95% CI)	6,6 (5,7, 8,1)	8,0 (6,1, 8,9)	22,7 (19,5, -)	27,3 (23,7, -)

Stratificirani omjer hazarda^b				
Omjer hazarda (95% CI)	1,30 (1,04, 1,64)		1,34 (0,95, 1,90)	
p- vrijednost	0,021		0,095	
Ispitanici koji su prethodno primili trastuzumab *				
N	167	159	167	159
Broj (%) s događajem ¹	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Medijan (95% CI)	6,6 (5,7, 8,3)	6,1 (5,7, 8,0)	22,7 (20,1,-)	27,3 (22,5, 33,6)
Omjer hazarda (95% CI)	1,13 (0,85, 1,50)		1,18 (0,76, 1,83)	
Ispitanici koji su prethodno nisu primili trastuzumab*				
N	104	110	104	110
Broj (%) s događajem ¹	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Medijan (95% CI)	6,3 (5,6, 8,1)	10,9 (8,3, 15,0)	NE ² (14,6, -)	NE ² (21,6, -)
Omjer hazarda (95% CI)	1,70 (1,15, 2,50)		1,67 (0,94, 2,96)	
CI = interval pouzdanosti a. Preživljenje bez progresije (PFS) bolesti definirano je kao vrijeme od randomizacije do datuma ranije progresije bolesti ili smrti zbog bilo kojeg uzorka ili do datuma cenzure. b. Najviša vrijednost procjene omjera hazarda za liječenje, < 1 znači niži rizik za lapatinib plus kapecitabin u usporedbi s trastuzumab plus kapecitabin. 1. Preživljenje bez progresije bolesti kao događaj uključuje progresiju ili smrt, a ukupno preživljenje (OS) kao događaj uključuje smrt zbog bilo kojeg uzroka. 2. NE= medijan nije dosegnut. * Post hoc analiza				

Liječenje kombinacijom lapatiniba i trastuzumaba

Djelotvornost i sigurnost lapatiniba u kombinaciji s trastuzumabom u liječenju metastatskog karcinoma dojke ocijenjeni su u randomiziranom ispitivanju. Prihvatljivi bolesnici bile su žene s metastatskim karcinomom dojke stadija IV s amplifikacijom ErbB2 gena (ili prekomjernom ekspresijom proteina), koje su bile izložene liječenju antraciklinima i taksanima. Osim toga, sukladno

planu ispitivanja, ispitivači su morali prijaviti je li bolesnicima u metastatskom okruženju bolest progredirala na posljednjoj terapiji koja sadrži trastuzumab. Medijan broja prethodnih terapija koje su

sadržavale trastuzumab bio je tri. Bolesnici su randomizirani na peroralnu primjenu lapatiniba u dozi

od 1000 mg jednom dnevno u kombinaciji s intravenskom udarnom dozom trastuzumaba od 4 mg/kg,

nakon čega je slijedila intravenska doza od 2 mg/kg jednom tjedno (N = 148), ili na peroralnu primjenu lapatiniba u dozi od 1500 mg jednom dnevno (N = 148). Bolesnici kojima je bolest objektivno progredirala nakon najmanje 4 tjedna liječenja monoterapijom lapatinibom mogli su prijeći

na kombiniranu terapiju. Od 148 bolesnika koji su primili monoterapiju, 77 (52%) ih se prilikom

progrediranja bolesti odlučilo za kombiniranu terapiju.

Preživljenje bez progresije (PFS) bio je primarni ishod ispitivanja, a sekundarni ishodi bili su stopa odgovora i ukupno preživljenje (OS). Medijan dobi je iznosio 51 godinu, a 13% bolesnika je bilo u dobi od 65 godina ili starije. Devedeset i četiri posto (94%) bolesnika bili su bijelci. Većina bolesnika u obje terapijske skupine imali su visceralnu bolest (ukupno 215 [73%] bolesnika). Osim toga, 150 [50%] bolesnika bili su negativni na hormonske receptore. Sažetak ishoda djelotvornosti i podataka o ukupnom preživljenju nalazi se u Tablici 4. U Tablici 5 nalaze se rezultati analize podskupina na temelju unaprijed zadanog faktora stratifikacije (status hormonskih receptora).

Tablica 4 Podaci o preživljenju bez progresije bolesti i ukupnom preživljenju (lapatinib / trastuzumab)

	Lapatinib i trastuzumab (N=148)	Samo lapatinib (N=148)
Medijan preživljenja bez progresije bolesti¹, tjedni (95% CI)	12,0 (8,1, 16,0)	8,1 (7,6, 9,0)
Omjer hazarda (95% CI)	0,73 (0,57, 0,93)	
P vrijednost	0,008	
Stopa odgovora, % (95% CI)	10,3 (5,9, 16,4)	6,9 (3,4, 12,3)
Umrlih	105	113
Medijan ukupnog preživljenja¹, mjeseci (95% CI)	14,0 (11,9, 17,2)	9,5 (7,6, 12,0)
Omjer hazarda (95% CI)	0,74 (0,57, 0,97)	
P vrijednost	0,026	

PFS = preživljenje bez progresije; CI = interval pouzdanosti.

¹Kaplan-Meierove procjene

Tablica 5 Sažetak PFS-a i OS-a u ispitivanjima bolesti uz negativne hormonske receptore

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

Liječenje kombinacijom lapatiniba i letrozola

Lapatinib je ispitivan u kombinaciji s letrozolom za liječenje hormonski pozitivnog (estrogen receptor [ER] pozitivni i/ili progesteron receptor [PgR] pozitivni) uznapredovalog ili metastatskog karcinoma dojke u postmenopausalnih žena.

Ispitivanje faze III (EGF30008) koje je bilo randomizirano, dvostruko slijepo i placebom kontrolirano je uključilo bolesnice koje ranije nisu liječene zbog metastatske bolesti.

U populaciji s prekomjernom ekspresijom HER2 uključene su samo 2 bolesnice koje su prethodno primale trastuzumab, 2 bolesnice prethodno liječene inhibitorima aromataze, a približno polovica bolesnica primala je tamoksifen.

Bolesnice su randomizirane kako bi primale letrozol 2,5 mg jednom dnevno plus lapatinib 1500 mg jednom dnevno ili letrozol plus placebo. Bolesnice su randomizirane prema sijelu bolesti i prema vremenu od prekida prethodnog adjuvantnog antiestrogenskog liječenja. Status HER2 receptora određen je retrospektivno u centralnom laboratoriju. Od svih randomiziranih bolesnica za liječenje, 219 bolesnica je imalo tumore s prekomjernom ekspresijom HER2 receptora i to je bila prethodno definirana primarna skupina ispitanika za analizu djelotvornosti. 952 bolesnice imale su HER2-negativne tumore, a ukupno 115 bolesnica je imalo tumor čiji HER2 status nije bio utvrđen (bez uzorka tumora, bez rezultata analize ili zbog drugih razloga).

U bolesnica s HER2-prekomjernom ekspresijom i metastatskim karcinomom dojke preživljenje bez progresije bolesti (PFS) određeno od strane ispitivača bilo je značajno veće za letrozol plus lapatinib nasuprot letrozol plus placebo. U populaciji HER2-negativnih ispitanica nije bilo dobiti u preživljenju bez progresije bolesti kada se uspoređivao letrozol plus lapatinib s letrozolom plus placebo (vidjeti Tablicu 6).

Tablica 6 Podaci o preživljenju bez progresije bolesti iz ispitivanja EGF30008 (lapatinib / letrozol)

	Populacija s HER2-prekomjernom ekspresijom		HER2-negativna populacija	
	N = 111	N = 108	N = 478	N = 474
	Lapatinib 1500 mg/dan + letrozol 2,5 mg /dan	Letrozol 2,5 mg/dan + placebo	Lapatinib 1500 mg/dan + letrozol 2,5 mg /dan	Letrozol 2,5 mg/dan + placebo
Medijan preživljenja bez progresije bolesti, tjedni (95% CI)	35,4 (24,1, 39,4)	13,0 (12,0, 23,7)	59,7 (48,6, 69,7)	58,3 (47,9, 62,0)
Omjer hazarda	0,71 (0,53, 0,96)		0,90 (0,77, 1,05)	
p-vrijednost	0,019		0,188	
Objektivna stopa odgovora	27,9%	14,8%	32,6%	31,6%
Omjer izgleda	0,4 (0,2, 0,9)		0,9 (0,7, 1,3)	
p-vrijednost	0,021		0,26	
Stopa kliničke dobiti	47,7%	28,7%	58,2%	31,6%
Omjer izgleda	0,4 (0,2, 0,8)		1,0 (0,7, 1,2)	
p-vrijednost	0,003		0,199	

CI= interval pouzdanosti

HER2 prekomjerna ekspresija = IHC3+ i/ili FISH pozitivan; HER2 negativan =IHC 0, 1+ ili 2+ i/ili FISH negativan

Stopa kliničke dobiti definirana je kao potpuni plus djelomični odgovor plus stabilna bolest kroz ≥ 6 mjeseci.

U trenutku završne analize PFS-a (s medijanom praćenja od 2,64 godine), podaci o ukupnom preživljenju nisu bili potpuni i nije bilo značajne razlike između liječenih skupina u HER2 pozitivnoj populaciji; to se nije promijenilo s dodatnim praćenjem (medijan vremena praćenja bio je > 7,5 godina; Tablica 7).

Tablica 7 Rezultati ukupnog preživljenja (OS) iz ispitivanja EGF30008 (isključivo u HER2-pozitivnoj populaciji)

	Lapatinib 1500 mg / dan + Letrozol 2,5 mg /dan N = 111	Letrozol 2,5 mg /dan + placebo N = 108
Unaprijed isplanirana analiza OS-a (provedena u vrijeme završne PFS analize, 03. lipnja 2008.)		
Medijan praćenja (godine)	2,64	2,64
Smrtni ishodi (%)	50 (45)	54 (50)
Omjer hazarda^a (95% CI), p-vrijednost^b	0,77 (0,52; 1,14); 0,185	
Završna analiza OS-a (post-hoc analiza, 07. kolovoza 2013.)		
Medijan praćenja (godine)	7,78	7,55
Smrtni ishodi (%)	86 (77)	78 (72)
Omjer hazarda (95% CI), p-vrijednost	0,97 (0,07; 1,33); 0,848	
Vrijednosti medijana iz Kaplan-Meier-ove analize; Omjer hazarda i p-vrijednosti iz Cox regresijskog modela prilagođeni za važne prognostičke čimbenike.		
a. Procjena omjera hazarda liječenja, gdje < 1 ukazuje na manji rizik s letrozol 2,5 mg + lapatinib 1500 mg u usporedbi s letrozol 2,5 mg + placebo.		
b. P-vrijednost iz Cox regresijskog modela, stratificirano prema mjestu bolesti i prethodnoj adjuvantnoj terapiji kod probira.		

Elektrofiziologija srca

Učinak lapatiniba na QT interval je procijenjen u jednostruko slijepom, placebo kontroliranom, ukriženom ispitivanju s jednom sekvencom (placebo i aktivno liječenje) u bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima (EGF114271) (n=58). Tijekom četverodnevog perioda liječenja, tri doze koje odgovaraju placebo su bile primijenjene u razmaku od 12 sati ujutro i navečer 1. dana, te ujutro 2. dan.

Nakon toga su tri doze lapatiniba od 2000 mg primijenjene na isti način. Mjerenja, uključujući elektrokardiogram (EKG) i farmakokinetičke uzorke, su provedena na početku i u istim vremenskim točkama 2. i 4. dana.

U ocjenjivoj populaciji (n=37), maksimalna srednja vrijednost $\Delta\Delta\text{QTcF}$ (90% CI) od 8,75 ms

(4,08;

13,42) je zabilježena 10 sati nakon ingestije treće doze lapatiniba od 2000 mg. $\Delta\Delta\text{QTcF}$ je premašio prag od 5 ms i gornja granica 90% CI je premašila prag od 10 ms u višekratnim vremenskim točkama.

Rezultati za farmakodinamičku populaciju (n=52) su bili konzistentni s onima iz ocjenjive populacije (maksimum $\Delta\Delta\text{QTcF}$ (90% CI) od 7,91 ms (4,13; 11,68) je zabilježen 10 sati nakon ingestije treće doze lapatiniba od 2000 mg).

Postoji pozitivna povezanost između plazmatske koncentracije lapatiniba i $\Delta\Delta\text{QTcF}$. Maksimalna prosječna koncentracija lapatiniba od 3920 (3450-4460) ng/ml (geometrijska srednja vrijednost/95%

CI) premašuje geometrijsku srednju vrijednost $C_{\text{max,ss}}$ i vrijednosti 95% CI koje su opažene tijekom

odobrenih režima doziranja. Dodatno povećanje u vršnoj izloženosti lapatinibu može se očekivati kada

se lapatinib opetovano uzima s hranom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2) ili istodobno sa snažnim inhibitorima CYP3A4. Kada se lapatinib uzima u kombinaciji sa snažnim inhibitorima CYP3A4, može se očekivati produljenje QTc intervala za 16.1 ms (12,6-20,3 ms) kao što je pokazano na predviđanju temeljenom na modelu (vidjeti dio 4.4).

Učinci hrane na izloženost lapatinibu

Bioraspoloživost, stoga i koncentracije lapatiniba u plazmi, povećavaju se prilikom jela, ovisno o sastavu i vremenu obroka. Doziranje lapatiniba jedan sat nakon obroka rezultira približno 2-3 puta većom sistemskom izloženosti u usporedbi s doziranjem jedan sat prije obroka (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lapatiniba u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju karcinoma dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost nakon peroralne primjene lapatiniba nije poznata, ali je ona nepotpuna te varijabilna (približno 70% koeficijent varijacije u AUC). Koncentracije u serumu pojavljuju se nakon prosječnog vremena zaostajanja od 0,25 sati (raspon od 0 do 1,5 sati). Maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) lapatiniba postižu se oko 4 sata nakon unosa. Dnevno doziranje 1250 mg daje u stanju dinamičke ravnoteže geometrijske srednje vrijednosti (koeficijent varijacije) C_{max} od 2,43 (76%) $\mu\text{g/ml}$ i AUC vrijednosti od 36,2 (79%) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$.

Sistemska izloženost lapatinibu povećava se kada se uzima s hranom. AUC vrijednosti lapatiniba bile su oko 3 do 4 puta više (C_{max} oko 2,5 i 3 puta više) pri unosu s obrokom s niskim sadržajem masnoća (5% masnoća [500 kalorija]) ili obrokom s visokim sadržajem masnoća (50% masnoća [1000 kalorija]), u usporedbi s primjenom u stanju gladovanja. Na sistemsku izloženost lapatinibu utječe vrijeme njegove primjene u odnosu na vrijeme uzimanja obroka. U odnosu na doziranje 1 sat prije doručka s

niskim udjelom masnoća, srednje vrijednosti AUC bile su 2 do 3 puta više kada se lapatinib primjenjivao 1 sat nakon obroka s niskim odnosno visokim udjelom masnoća.

Distribucija

Lapatinib se u visokoj mjeri (više od 99%) veže za albumin i alfa-1 kiseli glikoprotein. *In vitro* ispitivanja pokazuju da je lapatinib supstrat za prijenosne proteine BCRP (ABCG1) i p-glikoprotein (ABCB1). Lapatinib je također *in vitro* pokazao inhibiciju ovih efluksnih prijenosnih proteina, kao i jetrenog prijenosnog proteina za pohranu OATP 1B1 u klinički značajnim koncentracijama (IC50 vrijednosti bile su jednake 2,3 µg/ml). Klinički značaj ovih učinaka na farmakokinetiku drugih lijekova ili farmakološku aktivnost drugih antikancerogenih lijekova nije poznat.

Biotransformacija

Lapatinib se opsežno metabolizira, prvenstveno pomoću CYP3A4 i CYP3A5, s manjim doprinosom CYP2C19 i CYP2C8, do niza oksidiranih metabolita od kojih niti jedan ne čini više od 14% doze koja se nađe u stolici ili 10% koncentracije lapatiniba u plazmi.

Lapatinib inhibira CYP3A (Ki 0,6 do 2,3 µg/ml) i CYP2C8 (0,3 µg/ml) *in vitro* u klinički značajnim koncentracijama. Lapatinib nije značajno inhibirao sljedeće enzime u mikrosomima ljudske jetre: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 ili UGT enzime (*in vitro* IC50 vrijednosti bile su veće od ili jednake 6,9 µg/ml).

Eliminacija

Poluvijek lapatiniba, mjeren nakon jednokratnih doza, povećavao se s povećanjem doze. Međutim, dnevno doziranje lapatiniba rezultira postizanjem stanja dinamičke ravnoteže u roku 6 do 7 dana, upućujući na efektivni poluvijek od 24 sata. Lapatinib se uglavnom eliminira putem metabolizma pomoću CYP3A4/5. Izlučivanje putem žuči također može sudjelovati u eliminaciji. Primarni put izlučivanja lapatiniba i njegovih metabolita je stolicom. Ponovna pojava nepromijenjenog lapatiniba u stolici odgovara prosječno 27% (raspon 3 do 67%) oralne doze. Manje od 2% unesene oralne doze (lapatiniba i metabolita) izlučuje se putem urina.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika lapatiniba nije specifično ispitivana u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili u bolesnika na hemodijalizi. Dostupni podaci pokazuju da nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika lapatiniba ispitivana je u ispitanika s umjerenim (n=8) ili teškim (n = 4) oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh zbroj 7-9, odnosno viši od 9) i u 8 zdravih kontrolnih ispitanika. Sistemska izloženost (AUC) lapatinibu nakon jednokratne oralne doze od 100 mg se povećala za oko 56% i 85% u ispitanika s umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije jetre. Potreban je oprez pri primjeni lapatiniba u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Lapatinib je ispitivan na trudnim ženjkama štakora i kunića kojima su dane oralne doze od 30, 60 i 120 mg/kg/dan. Nije bilo teratogenih učinaka, međutim, manje anomalije (pupčana arterija na lijevoj strani, vratno rebro i prijevremena osifikacija) pojavile su se kod štakora pri dozi ≥ 60 mg/kg/dan

(4 puta više od očekivane kliničke izloženosti kod ljudi). Kod kunića, lapatinib je bio povezan s toksičnošću za majke pri 60 i 120 mg/kg/dan (8% odnosno 23% očekivane kliničke izloženosti kod ljudi) te pobačajem pri 120 mg/kg/dan. Pri ≥ 60 mg/kg/dan došlo je do smanjene tjelesne težine fetusa i manjih promjena na skeletu. Ispitivanja pre- i postnatalnog razvoja kod štakora pokazala su smanjenje u stopi preživljenja mladunčadi u razdoblju između poroda i 21. dana nakon poroda pri dozama od 60 mg/kg/dan ili više (5 puta više od očekivane kliničke izloženosti kod ljudi). Najviša doza bez učinaka u ovom ispitivanju bila je 20 mg/kg/dan.

U ispitivanjima kancerogenosti najviših ispitivanih doza oralnog lapatiniba koje su rezultirale s AUC do 2 puta većom u miševa i mužjaka štakora te do 15 puta većom u ženki štakora primijećene su teške kožne lezije, u usporedbi s 1250 mg lapatiniba primijenjenog jednom dnevno u ljudi. Nije bilo dokaza o kancerogenosti u miševa. Incidencija benignih hemangioma mezenteričnih limfnih čvorova u štakora, u nekim skupinama bila je veća nego u usporednim kontrolama. Također je zabilježen i porast incidencije infarkta bubrega i papilarne nekroze u ženki štakora pri izloženosti 7 i 10 puta većoj nego u ljudi pri primjeni 1250 mg lapatiniba jednom dnevno. Značenje ovih nalaza za ljude nije poznato.

Nije bilo učinaka na funkciju gonada, parenje ili plodnost mužjaka ili ženke štakora pri dozama do 120 mg/kg/dan (ženke) i do 180 mg/kg/dan (mužjaci) (8 odnosno 3 puta više od očekivane kliničke izloženosti). Učinak na plodnost u ljudi nije poznat.

Lapatinib se nije pokazao klastogenim ili mutagenim u seriji analiza, uključujući analizu kromosomske aberacije kod kineskog hrčka, Amesov test, analizu kromosomske aberacije limfocita u ljudi i *in vivo* analizu kromosomske aberacije koštane srži u štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
povidon
natrijev škroboglikolat, vrste A
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

titanijev dioksid (E 171)
makrogol
talk (E 553b)
željezov oksid, žuti (E 172)
poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran (E 1203)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Bočice

2 godine

Blisteri

18 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Lapatinib Teva dostupan je u OPA/Al/PVC//Al blisterima koji sadrže 70 filmom obloženih tableta ili u OPA/Al/PVC//Al perforiranim blisterima za jediničnu dozu koji sadrže 70 x1 filmom obloženih tableta. Višestruko pakiranje sadrži 140 (2 pakiranja po 70) filmom obloženih tableta.

Lapatinib Teva je dostupan u bočicama od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu koje sadrže 70, 84 ili 140 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-575193071

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: .17. kolovoza 2023.

Datum obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/ -