

 9. juni 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Lapatinib "Newbury", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

32923

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lapatinib "Newbury"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder lapatinibditosylatmonohydrat svarende til 250 mg lapatinib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter (tabletter)

Ovale, bikonvekse, off-white, filmovertrukne tabletter, præget med "250" på den ene side. Cirka 17 × 8 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Lapatinib er indiceret til behandling af voksne patienter med brystcancer, hvis tumorer har overekspression af HER2 (ErbB2):

* i kombination med capecitabin til patienter med avanceret eller metastatisk brystcancer. Patienterne skal have progredierende sygdom efter behandling med antracyklin, taxan og trastuzumab. Trastuzumab skal være givet for metastatisk sygdom (se pkt. 5.1).
* i kombination med trastuzumab til patienter med hormonreceptor-negativ metastatisk sygdom, som er progredieret under tidligere behandling(er) med trastuzumab i kombination med kemoterapi (se pkt. 5.1).
* i kombination med en aromatasehæmmer til postmenopausale kvinder med hormonreceptorpositiv metastatisk sygdom, som det på nuværende tidspunkt ikke er hensigtsmæssigt at behandle med kemoterapi. Patienterne i registreringsstudiet var ikke tidligere blevet behandlet med trastuzumab eller en aromatasehæmmer (se pkt. 4.4 og 5.1). Der er ingen data for virkningen af denne kombination i forhold til trastuzumab i kombination med en aromatasehæmmer hos denne patientpopulation.

**4.2 Dosering og administration**

Behandling med lapatinib bør kun igangsættes af en læge, der har erfaring i brugen af lægemidler mod cancer.

Tumorer med overekspression af HER2 (ErbB2) er karakteriseret ved IHC3+ eller IHC2+ med genamplifikation eller genamplifikation alene. Patientens HER2-status skal bestemmes ved brug af nøjagtige og validerede metoder.

Dosering

*Dosering ved kombination af lapatinib og capecitabin*

Den anbefalede dosis af Lapatinib "Newbury" er 1250 mg (dvs. fem tabletter) én gang dagligt kontinuerligt.

Den anbefalede dosis af capecitabin er 2000 mg/m2/dag fordelt på to doser med 12 timers mellemrum. Behandlingen gives dag 1 til 14 i serier på 21 dage (se pkt. 5.1). Capecitabin bør tages sammen med mad eller inden for 30 minutter efter et måltid. Se endvidere produktinformationen for capecitabin.

*Dosering ved kombinationen lapatinib og trastuzumab*

Den anbefalede dosis af Lapatinib "Newbury" er 1000 mg (dvs. fire tabletter) én gang dagligt kontinuerligt.

Den anbefalede dosis af trastuzumab er 4 mg/kg administreret som en intravenøs støddosis efterfulgt af 2 mg/kg intravenøs ugentligt (se pkt. 5.1). Se endvidere produktinformationen for trastuzumab.

*Dosering ved kombination af lapatinib og en aromatasehæmmer*

Den anbefalede dosis af lapatinib er 1500 mg (dvs. seks tabletter) én gang dagligt kontinuerligt. Se produktinformationen for den samtidigt administrerede aromatasehæmmer for nærmere oplysninger om dosering.

*Midlertidig afbrydelse af behandling og nedsættelse af dosis*

*Kardielle hændelser*

Behandlingen med lapatinib skal afbrydes hos patienter, der får symptomer associeret med nedsat uddrivningsfraktion fra venstre ventrikel (*Left ventricular ejection fraction* (LVEF)), der ifølge "National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)" svarer til eller er større end grad 3, eller hvis patienternes LVEF falder til under normalområdets nedre grænse (se pkt. 4.4). Behandlingen med lapatinib kan genoptages med reduceret dosis (750 mg dagligt ved kombination med trastuzumab, 1000 mg dagligt ved kombination med capecitabin eller 1250 mg dagligt ved kombination med en aromatasehæmmer) efter minimum 2 uger, hvis LVEF igen er normal, og patienten er symptomfri.

*Interstitiel lungesygdom/pneumonitis*

Behandlingen med lapatinib skal afbrydes hos patienter, der får pulmonale symptomer, der ifølge NCI CTCAE svarer til eller er større end grad 3 (se pkt. 4.4).

*Diarré*

Behandling med lapatinib skal afbrydes hos patienter med diarré NCI CTCAE grad 3 eller med grad 1 eller grad 2 med komplikationer (moderate til svære abdominale kramper, kvalme eller opkastning mere end eller lig med NCI CTCAE grad 2, nedsat performance-status, feber, sepsis, neutropeni, synlig blødning eller dehydrering) (se pkt. 4.4 og 4.8). Lapatinib "Newbury" kan eventuelt genoptages ved en lavere dosis (nedsat fra 1000 mg/dag til 750 mg/dag, fra 1250 mg/dag til 1000 mg/dag eller fra 1500 mg/dag til 1250 mg/dag), når diarréen er bedret til grad 1 eller mindre. Lapatinib "Newbury" skal seponeres permanent hos patienter, der får diarré NCI CTCAE grad 4.

*Anden toksicitet*

Det bør overvejes at ophøre eller midlertidigt afbryde behandlingen med lapatinib, hvis en patient udvikler toksicitet, der ifølge NCI CTCAE svarer til eller er større end grad 2. Når toksiciteten er bedret til grad1 eller mindre, kan behandlingen med lapatinib genoptages med 1000 mg dagligt ved kombination med trastuzumab, 1250 mg dagligt ved kombination med capecitabin eller 1500 mg dagligt ved kombination med en aromatasehæmmer. Hvis toksiciteten kommer igen, bør behandlingen med lapatinib genoptages med en lavere dosis (750 mg dagligt ved kombination med trastuzumab, 1000 mg dagligt ved kombination med capecitabin eller 1250 mg dagligt ved kombination med en aromatasehæmmer).

*Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt med dosisændringer til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Der bør udvises forsigtighed ved patienter med svært nedsat nyrefunktion, da der ikke er erfaring med lapatinib hos denne population (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Behandlingen med lapatinib bør afbrydes ved alvorlige ændringer i leverfunktionen, og behandlingen bør ikke genoptages hos disse patienter (se pkt. 4.4).

Administration af lapatinib til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion bør ske med forsigtighed pga. øget eksponering for lægemidlet. Der findes ikke tilstrækkelige data fra patienter med nedsat leverfunktion til at kunne anbefale en bestemt dosisjustering (se pkt. 5.2).

*Ældre*

Der er begrænset information om brug af lapatinib/capecitabin og lapatinib/trastuzumab hos patienter på ≥ 65 år.

I et klinisk fase III-studie med lapatinib i kombination med letrozol var 44 % af det samlede antal patienter med hormonreceptorpositiv metastatisk brystcancer ≥ 65 år (*intent to treat* (ITT)-population: n = 642). Der blev ikke observeret overordnede forskelle i virkningen af og sikkerheden ved kombinationen af lapatinib og letrozol mellem disse patienter og patienter < 65 år.

*Pædiatrisk population*

Lapatinibs sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Lapatinib "Newbury" er til oral anvendelse.

Den daglige dosis af Lapatinib "Newbury" bør ikke deles. Tabletterne bør synkes hele for at sikre, at hele dosen administreres. Lapatinib "Newbury" skal tages enten mindst én time før eller mindst én time efter et måltid. For at minimere variationen hos den enkelte patient bør indtagelsen af Lapatinib "Newbury" standardiseres i forhold til måltiderne, så Lapatinib "Newbury" f.eks. altid tages én time før et måltid (for oplysninger om absorption, se pkt. 4.5 og 5.2).

Glemte doser skal ikke erstattes, og behandlingen skal genoptages ved næste planlagte daglige dosis (se pkt. 4.9).

Der henvises til produktinformationen for lægemidler, der administreres samtidig, for relevante oplysninger om dosering, herunder eventuelle dosisreduktioner, kontraindikationer og sikkerhedsoplysninger.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Data har vist, at lapatinib i kombination med kemoterapi er mindre effektivt end trastuzumab i kombination med kemoterapi.

Kardiel toksicitet

Lapatinib har været associeret med fald i LVEF (se pkt. 4.8). Lapatinib er ikke undersøgt hos patienter med symptomatisk hjerteinsufficiens. Der skal udvises forsigtighed, hvis Lapatinib "Newbury" gives til patienter med tilstande, der kan hæmme venstre ventrikels funktion (herunder samtidig administration af potentielt kardiotoksiske lægemidler). Hjertefunktionen, herunder LVEF, skal måles hos alle patienter før initiering af behandling med Lapatinib "Newbury" for at sikre, at patienten har en *baseline*-LVEF, der ligger inden for normalområdet.

LVEF bør evalueres, så længe der behandles med lapatinib for at sikre, at LVEF ikke falder til et uacceptabelt niveau (se pkt. 4.2). I nogle tilfælde kan fald i LVEF være svære og medføre hjerteinsufficiens. Der er rapporteret om letale tilfælde, hvor dødsårsagen er uvis. I studier i forbindelse med lapatinibs kliniske udviklingsprogram er der rapporteret kardielle bivirkninger hos ca. 1 % af patienterne, herunder fald i LVEF. Der blev observeret symptomatisk fald i LVEF hos ca. 0,3 % af de patienter, der fik lapatinib. Når lapatinib blev administreret i kombination med trastuzumab mod metastatisk sygdom i det pivotale studie var incidensen af kardielle bivirkninger, herunder fald i LVEF, imidlertid højere (7 %) i forhold til lapatinib administreret alene (2 %). De kardielle bivirkninger set i dette studie havde samme karakter og sværhedsgrad som dem, der tidligere er set med lapatinib.

Der blev vist en koncentrationsafhængig forlængelse af QT-intervallet i et specifikt placebokontrolleret, crossover-studie hos forsøgspersoner med fremskredne, solide tumorer.

Der skal udvises forsigtighed, hvis Lapatinib "Newbury" administreres til patienter med tilstande, som kan medføre QTc-forlængelse (herunder hypokaliæmi, hypomagnesiæmi og medfødt langt QT-syndrom), samtidig administration af andre lægemidler, der kan medføre QT-forlængelse eller tilstande der øger eksponeringen for lapatinib, såsom samtidig administration af stærke inhibitorer af CYP3A4).

Der skal korrigeres for hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi før behandlingen. Elektrokardiogram med QT-måling bør foretages før og en til to uger efter opstart af behandling med Lapatinib "Newbury". Hvis klinisk indiceret, f.eks. efter opstart af en samtidig behandling, som kan påvirke QT eller som kan interagere med lapatinib, bør en ECG-måling også overvejes.

Interstitiel lungesygdom og pneumonitis

Lapatinib har været associeret med rapporter om pulmonal toksicitet herunder interstitiel lungesygdom og pneumonitis (se pkt. 4.8). Patienterne bør monitoreres for pulmonal toksicitet (dyspnø, hoste, feber), og behandlingen skal seponeres hos patienter, som får symptomer af NCI CTCAE-grad 3 eller derover. Pulmonal toksicitet kan være svær og medføre respirationsinsufficiens. Der er rapporteret om letale tilfælde, hvor dødsårsagen er uvis.

Levertoksicitet

Levertoksicitet er set ved brug af lapatinib og kan i sjældne tilfælde være letal. Levertoksicitet kan forekomme dage til flere måneder efter behandlingens påbegyndelse. Ved behandlingsstart skal patienterne informeres om risikoen for levertoksicitet. Leverfunktionen (transaminaser, bilirubin og alkalisk fosfatase) bør monitoreres, før behandlingen påbegyndes og månedligt derefter, eller som klinisk indiceret. Behandlingen med Lapatinib "Newbury" bør afbrydes ved alvorlige ændringer i leverfunktionen, og behandlingen bør ikke genoptages hos disse patienter. Patienter, som er bærere af HLA-allelerne DQA1\*02:01 og DRB1\*07:01, har øget risiko for lapatinib-associeret levertoksicitet. I et stort randomiseret klinisk studie med lapatinib-monoterapi (n = 1194) var den kumulative frekvens af alvorlige leverskader (ALAT > 5 gange øvre normalgrænse, NCI CTCAE grad 3) samlet set 2,8 % efter 1 års behandling. Den kumulative frekvens var 10,3 % hos bærere af allelerne DQA1\*02:01 og DRB1\*07:01 og 0,5 % hos ikke-bærere. Bærere af HLA-risiko-alleler er almindeligt forekommende (15-25 %) i kaukasiske, asiatiske, afrikanske og latinamerikanske populationer, men lavere (1 %) i japanske populationer.

Der skal udvises forsigtighed, hvis lapatinib gives til patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion og til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Diarré

Der er rapporteret om diarré herunder svær diarré ved behandling med lapatinib (se pkt. 4.8). Diarré kan potentielt være livstruende, hvis der opstår dehydrering, nyreinsufficiens, neutropeni og/eller ubalance i elektrolytter, og tilfælde med dødelig udgang er rapporteret. Normalt opstår diarré tidligt i behandlingen med lapatinib. Diarré optrådte inden for de første 6 dage af behandlingen hos næsten halvdelen af de patienter, som fik diarré. Diarréen varer normal 4-5 dage. Diarré på grund af lapatinib er normalt af lav grad, alvorlig diarré NCI CTCAE grad 3 og 4 ses hos henholdsvis < 10 % og < 1 % af patienterne. Ved behandlingsstart bør patientens afføringsmønster og eventuelle andre symptomer (f.eks. feber, krampelignende mavesmerter, kvalme, opkastning, svimmelhed og tørst) fastlægges for at gøre det muligt at opdage ændringer under behandlingen og gøre det nemmere at identificere patienter med øget risiko for diarré. Patienterne skal informeres om øjeblikkeligt at indberette eventuelle ændringer i afføringsmønsteret. I potentielt alvorlige tilfælde af diarré skal måling af neutrofiltal og kropstemperatur overvejes. Proaktiv behandling af diarré med obstipantia er vigtigt. Svære tilfælde af diarré kan nødvendiggøre administration af orale eller intravenøse elektrolytter og væsker, brug af antibiotika såsom fluoroquinoloner (specielt, hvis diarréen har varet over 24 timer, eller hvis der er feber eller grad 3 eller 4 neutropeni) og afbrydelse eller seponering af lapatinib-behandlingen (se pkt. 4.2 - midlertidig afbrydelse af behandling og nedsættelse af dosis - diarré).

Alvorlige hudlidelser

Alvorlige hudlidelser er set ved anvendelse af lapatinib. Hvis der er mistanke om erythema multiforme eller livstruende lidelser såsom Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse (f.eks. progressivt hududslæt ofte med blærer eller mucosale læsioner) skal behandlingen med Lapatinib "Newbury" seponeres.

Samtidig behandling med CYP3A4-hæmmere eller -induktorer

Samtidig behandling med induktorer af CYP3A4 bør undgås pga. risiko for nedsat optagelse af lapatinib (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling med stærke inhibitorer af CYP3A4 bør undgås pga. risiko for øget optagelse af lapatinib (se pkt. 4.5).

Indtagelse af grapefrugtjuice bør undgås under behandling med Lapatinib "Newbury" (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af Lapatinib "Newbury" med oralt administrerede lægemidler med et smalt terapeutisk vindue, som er substrater for CYP3A4 og/eller CYP2C8, bør undgås (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling med stoffer, der øger gastrisk pH, bør undgås, idet opløseligheden og absorptionen af lapatinib kan reduceres (se pkt. 4.5).

Lapatinib "Newbury" indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Andre lægemidlers virkning på lapatinib

Lapatinib metaboliseres hovedsageligt af CYP3A (se pkt. 5.2).

Hos raske frivillige, der fik ketoconazol, en stærk CYP3A4-inhibitor, i en dosis på 200 mg to gange dagligt i 7 dage, øgedes den systemiske optagelse af lapatinib (100 mg/dag) med ca. 3,6 gange og halveringstiden øgedes 1,7 gange. Administration af lapatinib samtidig med stærke inhibitorer af CYP3A4 (f.eks. ritonavir, saquinavir, telithromycin, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodon) bør undgås. Administration af lapatinib samtidig med moderate inhibitorer af CYP3A4 bør ske med forsigtighed, og kliniske bivirkninger bør monitoreres omhyggeligt.

Hos raske frivillige, der fik carbamazepin, en CYP3A4-induktor, i en dosis på 100 mg to gange dagligt i 3 dage og 200 mg to gange dagligt i 17 dage, faldt den systemiske optagelse af lapatinib med ca. 72 %. Administration af Lapatinib "Newbury" samtidig med kendte induktorer af CYP3A4 (f.eks. rifampicin, rifabutin, carbamazepin, phenytoin eller perikon (Hypericum perforatum)) bør undgås.

Lapatinib er et substrat for transportproteinerne p-glykoprotein (Pgp) og brystcancer-resistent protein (BCRP). Inhibitorer (ketoconazol, itraconazol, kinidin, verapamil, ciclosporin og erythromycin) og induktorer (rifampicin og perikon) af disse proteiner kan ændre optagelsen og/eller fordelingen af lapatinib (se pkt. 5.2).

Opløseligheden af lapatinib er pH-afhængig. Samtidig behandling med stoffer, der øger gastrisk pH, bør undgås, idet opløseligheden og absorptionen af lapatinib kan reduceres. Forudgående behandling med en protonpumpehæmmer (esomeprazol) nedsatte lapatinib-eksponeringen med i gennemsnit 27 % (interval: 6 % til 49 %). Denne effekt faldt med stigende alder fra ca. 40 år til 60 år.

Lapatinibs virkning på andre lægemidler

Lapatinib hæmmer CYP3A4 *in vitro* ved klinisk relevante koncentrationer. Samtidig administration af lapatinib med oralt administreret midazolam resulterede i en ca. 45 % stigning i AUC af midazolam. Der var ingen klinisk betydningsfuld stigning i AUC ved intravenøs administration af midazolam. Samtidig administration af lapatinib med oralt administrerede lægemidler, der har et smalt terapeutisk vindue, og som er substrater for CYP3A4 (f.eks. cisaprid, pimozid og kinidin), bør undgås (se pkt. 4.4 og 5.2).

Lapatinib hæmmer CYP2C8 *in vitro* ved klinisk relevante koncentrationer. Samtidig administration af lapatinib med lægemidler med et smalt terapeutisk vindue, som er substrater for CYP2C8 (f.eks. repaglinid), bør undgås (se pkt. 4.4 og 5.2).

Samtidig administration af lapatinib og intravenøst paclitaxel øgede paclitaxel-eksponeringen med 23 % på grund af lapatinibs hæmning af CYP2C8 og/eller Pgp. En øgning af hyppigheden og sværhedsgraden af diarré og neutropeni er blevet observeret ved kombination af lapatinib og paclitaxel i kliniske studier. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af lapatinib og paclitaxel.

Samtidig administration af lapatinib og intravenøst administreret docetaxel påvirkede ikke i signifikant grad AUC eller Cmax af hverken lapatinib eller docetaxel. Imidlertid ses en øget forekomst af docetaxel-induceret neutropeni.

Samtidig administration af lapatinib med irinotecan (når det blev administreret som en del af FOLFIRI-regimet) resulterede i en ca. 40 % stigning i AUC af SN-38, den aktive metabolit af irinotecan. Den præcise mekanisme for denne interaktion kendes ikke, men det antages, at interaktionen skyldes lapatinibs hæmning af et eller flere transportproteiner. Bivirkninger bør monitoreres tæt, hvis lapatinib administreres samtidig med irinotecan, og dosisreduktion af irinotecan bør overvejes.

Lapatinib hæmmer transportproteinet Pgp *in vitro* ved klinisk relevante koncentrationer.

Samtidig administration af lapatinib og oralt administreret digoxin resulterede i ca. 80 % øgning af digoxins AUC. Der bør udvises forsigtighed ved administration af lapatinib samtidig med lægemidler, der er substrater for Pgp, og som har et smalt terapeutisk vindue. Dosisreduktion af Pgp-substratet bør overvejes.

Lapatinib hæmmer transportproteinerne BCRP og OATP1B1 (organisk anion-transporter) *in vitro*. Den kliniske relevans af denne virkning er ikke blevet evalueret. Det kan ikke udelukkes, at lapatinib påvirker farmakokinetikken af substrater for BCRP (f.eks. topotecan) og OATP1B1 (f.eks. rosuvastatin) (se pkt. 5.2).

Samtidig administration af lapatinib og capecitabin, letrozol eller trastuzumab ændrede ikke farmakokinetikken for disse lægemidler (eller metabolitterne af capecitabin) eller lapatinib i betydelig grad.

Interaktioner med mad og drikke

Lapatinibs biotilgængelighed øges op til fire gange, når det indtages sammen med mad afhængigt af f.eks. fedtindholdet i måltidet. Ydermere, afhængigt af hvilken type mad der indtages, er lapatinibs biotilgængelighed ca. 2-3 gange højere, når lapatinib indtages 1 time efter fødeindtagelse sammenlignet med indtagelse 1 time før dagens første måltid (se pkt. 4.2 og 5.2).

Grapefrugtjuice kan hæmme CYP3A4 i tarmvæggen og dermed øge biotilgængeligheden af lapatinib. Grapefrugtjuice bør derfor ikke indtages under behandling med Lapatinib "Newbury".

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception og undgå at blive gravide under behandlingen med Lapatinib "Newbury" og i mindst 5 dage efter den sidste dosis.

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af lapatinib hos gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Lapatinib "Newbury" bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er absolut nødvendigt.

Amning

Sikker anvendelse af lapatinib under amning er ikke etableret. Det vides ikke, om lapatinib udskilles i human mælk. Der sås en vækstreduktion hos rotteyngel, der fik lapatinib gennem modermælk. Kvinder, der behandles med Lapatinib "Newbury", skal ophøre med at amme og i mindst 5 dage efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra anvendelse af lapatinib til kvinder i den fertile alder.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Lapatinib "Newbury" påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. En negativ påvirkning af sådanne aktiviteter kan ikke forudsiges ud fra lapatinibs farmakologi. Patientens kliniske tilstand og lapatinibs sikkerhedsprofil skal tages i betragtning, når patientens evne til at udføre opgaver, der kræver dømmekraft, motoriske eller kognitive færdigheder, skal vurderes.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden ved lapatinib som monoterapi eller i kombination med andre kemoterapeutika mod forskellige cancerformer er blevet undersøgt hos over 20.000 patienter, herunder 198 patienter, som fik lapatinib i kombination med capecitabin, 149 patienter, som fik lapatinib i kombination med trastuzumab, og 654 patienter, som fik lapatinib i kombination med letrozol (se pkt. 5.1).

De almindeligste bivirkninger (> 25 %) undervejs i behandlingen med lapatinib var gastrointestinale hændelser (f.eks. diarré, kvalme og opkastning) samt udslæt. Palmoplantar erytrodysæstesi (PPE) (hånd-fod-syndrom) var også almindeligt (> 25 %), når lapatinib blev administreret i kombination med capecitabin. Forekomsten af PPE var sammenlignelig i behandlingsarmen med lapatinib og capecitabin og i behandlingsarmen med capecitabin alene. Diarré var den bivirkning, der hyppigst medførte seponering af behandlingen, når lapatinib blev administreret i kombination med capecitabin eller letrozol.

Der blev ikke rapporteret om yderligere bivirkninger forbundet med lapatinib i kombination med trastuzumab. Der var en øget forekomst af kardiel toksicitet, men disse bivirkninger havde samme karakter og sværhedsgrad som dem, der blev rapporteret i forbindelse med lapatinibs kliniske program (se pkt. 4.4 - kardiel toksicitet). Disse data er baseret på 149 patienter, der blev behandlet med denne kombination i det pivotale studie.

Liste over bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger er indberettet som havende en årsagsmæssig sammenhæng med lapatinib alene eller med lapatinib i kombination med capecitabin, trastuzumab eller letrozol.

Følgende konvention er anvendt til klassifikation af frekvenserne: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100, < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1000, < 1/100), sjælden (≥ 1/10000, < 1/1000) og meget sjælden (< 1/10000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |
| --- |
| **Immunsystemet** |
| Sjælden | Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi (se pkt. 4.3) |
| **Metabolisme og ernæring** |
| Meget almindelig | Anoreksi |
| **Psykiske forstyrrelser** |
| Meget almindelig | Søvnløshed\* |
| **Nervesystemet** |
| Meget almindelig | Hovedpine† |
| Almindelig | Hovedpine\* |
| **Hjerte** |
| Almindelig | Nedsat uddrivningsfraktion fra venstre ventrikel (se pkt. 4.2 - midlertidig afbrydelse af behandling og nedsættelse af dosis - kardielle hændelser og pkt. 4.4) |
| Ikke kendt | Ventrikulære arytmier/Torsades de Pointes, QT-forlængelse på elektrokardiogram |
| **Vaskulære sygdomme** |
| Meget almindelig | Hedeture† |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| Meget almindelig | Epistaxis†, hoste†, dyspnø† |
| Ikke almindelig | Interstitiel lungesygdom/pneumoni |
| Ikke kendt | Pulmonal arteriel hypertension\*\* |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Meget almindelig | Diarré, som kan medføre dehydrering (se pkt. 4.2 - midlertidig afbrydelse af behandling og nedsættelse af dosis - anden toksicitet og pkt. 4.4), kvalme, opkastning, dyspepsi\*, stomatitis\*, obstipation\*, abdominalsmerter\* |
| Almindelig | Obstipation† |
| **Lever og galdeveje** |
| Almindelig | Hyperbilirubinæmi, levertoksicitet (se pkt. 4.4) |
| **Hud og subkutane væv** |  |
| Meget almindelig | Udslæt (herunder akneiform dermatitis) (se pkt. 4.2 - midlertidig afbrydelse af behandling og nedsættelse af dosis - anden toksicitet), tør hud\*†, palmoplantar erytrodysæstesi (PPE) (hånd-fod-syndrom)\*, alopeci† , pruritus† |
| Almindelig | Neglelidelser, herunder paronychia, hudfissurer |
| Ikke kendt | Alvorlige hudlidelser herunder Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN)\*\* |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| Meget almindelig | Smerter i ekstremiteter\*†, rygsmerter\*†, artralgi† |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Meget almindelig | Træthed, slimhindebetændelse\*, asteni† |

\* Disse bivirkninger blev observeret, når lapatinib blev administreret i kombination med capecitabin

† Disse bivirkninger blev observeret, når lapatinib blev administreret i kombination med letrozol

\*\* Bivirkninger fra spontane indberetninger og litteraturen

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Nedsat uddrivningsfraktion fra venstre ventrikel og forlængelse af QT-intervallet*

Nedsat uddrivningsfraktion fra venstre ventrikel (LVEF) er rapporteret hos ca. 1 % af de patienter, der har fået lapatinib, og var asymptomatisk i mere end 70 % af tilfældene. Fald i LVEF blev normaliseret eller forbedret i over 70 % af tilfældene, heraf ca. 60 % ved seponering af behandlingen med lapatinib og ca. 40 % ved fortsat behandling med lapatinib. Der blev observeret symptomatiske fald i LVEF hos ca. 0,3 % af de patienter, der fik lapatinib som monoterapi eller i kombination med andre lægemidler til behandling af cancer. De observerede bivirkninger inkluderer dyspnø, hjerteinsufficiens og palpitationer. I alt 58 % af disse symptomatiske patienter kom sig. LVEF-fald blev rapporteret hos 2,5 % af de patienter, der fik lapatinib i kombination med capecitabin sammenlignet med 1,0 % ved capecitabin alene. Der blev rapporteret om fald i LVEF hos 3,1 % af de patienter, som fik lapatinib i kombination med letrozol, sammenlignet med 1,3 % af de patienter, som fik letrozol og placebo. Fald i LVEF blev rapporteret hos 6,7 % af de patienter, der fik lapatinib i kombination med trastuzumab, sammenlignet med hos 2,1 % af de patienter, der fik lapatinib alene.

En koncentrationsafhængig forlængelse af QTcF (maksimalt gennemsnit ΔΔQTcF 8,75 ms; 90 % CI 4,08; 13,42) blev observeret i et specifikt QT-studie hos patienter med fremskredne, solide tumorer (se pkt. 4.4).

*Diarré*

Diarré opstod hos ca. 65 % af de patienter, der blev behandlet med lapatinib i kombination med capecitabin, hos 64 % af de patienter, som fik lapatinib i kombination med letrozol, og hos 62 % af de patienter, som fik lapatinib i kombination med trastuzumab. De fleste tilfælde af diarré var grad 1 eller 2, og medførte ikke afbrydelse af behandlingen med lapatinib. Diarréen kan afhjælpes med proaktiv behandling (se pkt. 4.4). Der er dog set få tilfælde af akut nyresvigt, hvilket er opstået som følge af svær dehydrering pga. diarré.

*Udslæt*

Udslæt opstod hos ca. 28 % af de patienter, der blev behandlet med lapatinib i kombination med capecitabin, hos 45 % af de patienter, som fik lapatinib i kombination med letrozol, og hos 23 % af de patienter, som fik lapatinib i kombination med trastuzumab. Udslættet var generelt let og resulterede ikke i afbrydelse af behandlingen med lapatinib. Det anbefales, at den ordinerende læge udfører en undersøgelse af huden før behandlingsstart og regelmæssigt under behandlingen. Patienter, som får hudreaktioner, skal rådes til at undgå sollys og til at anvende solcreme med en beskyttelsesfaktor (SPF) på ≥ 30. Hvis patienten får en hudreaktion, skal hele kroppen undersøges ved hvert besøg indtil en måned efter, reaktionen er forsvundet. Patienter med omfattende eller vedvarende hudreaktioner bør henvises til en dermatolog.

*Levertoksicitet*

Risikoen for lapatinib-induceret levertoksicitet var associeret med bærertilstand af HLA-allellerne DQA1\*02:01 og DRB1\*07:01 (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der findes ingen specifik antidot til hæmning af EGFR (ErbB1)- og/eller HER2 (ErbB2)-tyrosinphosphorylering. Den maksimale orale dosis lapatinib, der er administreret i kliniske studier, er 1800 mg én gang dagligt.

Asymptomatiske og symptomatiske tilfælde af overdosering er rapporteret hos patienter i behandling med lapatinib. Hos patienter, der tog op til 5000 mg lapatinib, sås allerede kendte symptomer relateret til lapatinib (se pkt. 4.8) samt i nogle tilfælde øm hovedbund og/eller slimhindeinflammation. I et enkelt tilfælde, hvor en patient tog 9000 mg lapatinib, sås sinus-takykardi (patienten havde et ellers normalt ekg).

Lapatinib udskilles ikke væsentligt via nyrerne og bindes i høj grad til plasmaproteiner. Det kan derfor ikke forventes, at hæmodialyse vil være en effektiv måde at øge udskillelsen af lapatinib.

Yderligere tiltag bør være som klinisk indiceret eller efter anbefalinger fra Giftlinjen.

**4.10 Udlevering**

BEGR – kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, human epidermal vækstfaktor receptor 2 (HER2) tyrosinkinase hæmmere, ATC-kode: L01EH01.

Virkningsmekanisme

Lapatinib er en 4-anilinoquinazolin-kinase-hæmmer af intracellulær tyrosin-kinase-domæner af både EGFR (ErbB1)- og HER2 (ErbB2)-receptorer (anslåede Kiapp -værdier på henholdsvis 3 nM og 13 nM) med en langsom udfasningshastighed fra disse receptorer (halveringstiden er større end eller lig med 300 minutter). Lapatinib hæmmer ErbB-drevet tumorcellevækst *in vitro* og i forskellige dyremodeller.

Kombination af lapatinib og trastuzumab kan forårsage komplementære virknings­mekanismer samt ikke-overlappende resistensmekanismer. Den væksthæmmende effekt af lapatinib blev vurderet i trastuzumab-konditionerede cellelinjer. Lapatinib bevarede betydelig aktivitet over for HER2-amplificerende brystcancercellelinjer selekteret til langtidsvækst i trastuzumab-holdigt medium *in vitro*, og i kombination med trastuzumab var der en synergistisk virkning i disse cellelinjer.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Kombinationsbehandling med lapatinib og capecitabin*

Virkningen og sikkerheden ved lapatinib i kombination med capecitabin til brystcancer­patienter med god performance status blev evalueret i et randomiseret fase III-studie. Patienter egnede til inklusion havde lokalt avanceret eller metastatisk brystcancer med overekspression af HER2, progredierende efter tidligere behandling, der inkluderede taxaner, antracykliner og trastuzumab. LVEF blev evalueret hos alle patienter (vha. ekkokardiogram [ECHO] eller multiple *gated acquisition* [MUGA]) før initiering af behandling med lapatinib for at sikre, at *baseline*-LVEF lå inden for normalområdet. I det kliniske studie blev LVEF monitoreret med ca. 8 ugers intervaller under behandling med lapatinib for at sikre, den ikke faldt til under normalområdets nedre grænse. De fleste fald i LVEF (mere end 60 % af tilfældene) sås i løbet af de første 9 ugers behandling, imidlertid fandtes der begrænsede data på langtidsanvendelse.

Patienterne blev randomiseret til enten lapatinib 1250 mg én gang dagligt (kontinuerligt) og capecitabin (2000 mg/m2/døgn på dag 1-14 hver 21. dag) eller til capecitabin alene (2500 mg/m2/døgn på dag 1-14 hver 21. dag). Det primære endepunkt var tid til progression (TTP). Evalueringerne blev foretaget af studiets investigatorer og af et uafhængigt panel, der var blindet over for behandlingen. Studiet blev standset på grund af resultaterne af en planlagt interimanalyse, der viste en forbedring i TTP hos de patienter, der fik lapatinib og capecitabin. I tiden fra interimanalysen og til inklusionen standsede blev der inkluderet yderligere 75 patienter i studiet. Tabel 1 viser investigators analyse af data ved inklusionsafslutning.

**Tabel 1. Tid til progression (TTP) fra studie EGF100151 (lapatinib/capecitabin)**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Investigators vurdering** |
| **Lapatinib (1250 mg/dag) + capecitabin (2000 mg/m2/dag, dag 1-14 hver 21. dag)** | **Lapatinib (2500 mg/m2/dag, dag 1-14 hver 21. dag)** |
| **(n = 198)** | **(n = 201)** |
| Antal TTP-forekomster | 121 | 126 |
| Median TTP, uger | 23,9 | 18,3 |
| *Hazard ratio* | 0,72 |
| (95 % CI) | (0,56; 0,92) |
| p-værdi | 0,008 |

Den uafhængige vurdering af data viste også, at når lapatinib blev givet sammen med capecitabin, blev tiden til progression øget signifikant (hazard ratio 0,57 [95 % CI 0,43; 0,77], p = 0,0001) sammenlignet med capecitabin alene.

Tabel 2 viser resultaterne af en opdateret analyse af de samlede overlevelsesdata frem til den 28. september 2007.

**Tabel 2. Samlet overlevelse fra studie EGF100151 (lapatinib/capecitabin)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Lapatinib (1250 mg/dag) + capecitabin (2000 mg/m2/dag, dag 1-14 hver 21. dag)** | **Capecitabin (2500 mg/m2/dag, dag 1-14 hver 21. dag)** |
| **(n = 207)** | **(n = 201)** |
| Antal døde | 148 | 154 |
| Medianoverlevelse, uger | 74,0 | 65,9 |
| *Hazard ratio* | 0,9 |
| (95 % CI) | (0,71; 1,12) |
| p-værdi | 0,3 |

I kombinationsgruppen var der 4 tilfælde (2 %) af progression i centralnervesystemet sammenlignet med 13 tilfælde (6 %) af progression i gruppen med capecitabin alene.

Der foreligger data om virkningen og sikkerheden af lapatinib i kombination med capecitabin i forhold til trastuzumab i kombination med capecitabin. Et randomiseret fase III-studie (EGF111438) (n = 540) sammenlignede effekten af de to regimer på incidensen af CNS som det første sted med recidiv hos kvinder med metastatisk brystcancer med overekspression af HER2. Patienterne blev enten randomiseret til 1250 mg lapatinib én gang dagligt (kontinuerligt) plus capecitabin (2000 mg/m2/dag på dag 1-14 hver 21. dag) eller trastuzumab (infusion med startdosis på 8 mg/kg efterfulgt af infusion af 6 mg/kg hver 3. uge) plus capecitabin (2500 mg/m2/dag på dag 1-14 hver 21. dag). Randomiseringen blev stratificeret efter tidligere behandling med trastuzumab og antallet af tidligere behandlinger mod metastatisk sygdom. Studiet blev afbrudt, da interimanalysen (n = 475) viste en lav incidens af CNS-relaterede hændelser og bedre effekt i armen med trastuzumab plus capecitabin med hensyn til progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse (se resultaterne af den endelige analyse i tabel 3).

I armen med lapatinib plus capecitabin var CNS det første sted med progression hos 8 patienter (3,2 %) sammenlignet med 12 patienter (4,8 %) i armen med trastuzumab plus capecitabin.

*Lapatinibs virkning på CNS-metastaser*

Lapatinib har i form af objektivt respons vist beskeden aktivitet i behandlingen af etablerede CNS-metastaser. I et metastatisk og i et tidligt stadie af brystcancer var effekten til forebyggelse af CNS-metastaser begrænset.

**Tabel 3. Analyser af investigators vurdering af progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Investigators vurdering af PFS** | **Samlet overlevelse** |
|  | **Lapatinib (1250 mg/dag) + capecitabin (2000 mg/m2/dag, dag 1-14 hver 21. dag)** | **Trastuzumab (infusion med startdosis på 8 mg/kg efterfulgt af infusion af 6 mg/kg hver 3. uge) + capecitabin (2500 mg/m2/dag, dag 1-14 hver 21. dag)** | **Lapatinib (1250 mg/dag) + capecitabin (2000 mg/m2/dag, dag 1-14 hver 21. dag)** | **Trastuzumab (infusion med startdosis på 8 mg/kg efterfulgt af infusion af 6 mg/kg hver 3. uge) + capecitabin (2500 mg/m2/dag, dag 1-14 hver 21. dag)** |
| **ITT-population** |
| n | 271 | 269 | 271 | 269 |
| Antal (%) med hændelse1 | 160 (59) | 134 (50) | 70 (26) | 58 (22) |
| **Kaplan-Meierestimat, månedera** |  |  |  |  |
| Median (95 % CI) | 6,6 (5,7; 8,1) | 8,0 (6,1; 8,9) | 22,7 (19,5; -) | 27,3 (23,7; -) |
| **Stratificeret *hazard ratio*b** |  |  |
| HR (95 % CI) | 1,30 (1,04; 1,64) | 1,34 (0,95; 1,90) |
| p-værdi | 0,021 | 0,095 |
| **Forsøgspersoner, der tidligere havde fået trastuzumab\*** |
| n | 167 | 159 | 167 | 159 |
| Antal (%) med hændelse1 | 103 (62) | 86 (54) | 43 (26) | 38 (24) |
| Median (95 % CI) | 6,6 (5,7; 8,3) | 6,1 (5,7; 8,0) | 22,7 (20,1; -) | 27,3 (22,5; 33,6) |
| HR (95 % CI) | 1,13 (0,85; 1,50) | 1,18 (0,76; 1,83) |
| **Forsøgspersoner, der ikke tidligere havde fået trastuzumab\*** |
| n | 104 | 110 | 104 | 110 |
| Antal (%) med hændelse1 | 57 (55) | 48 (44) | 27 (26) | 20 (18) |
| Median (95 % CI) | 6,3 (5,6; 8,1) | 10,9 (8,3; 15,0) | NE2 (14,6; -) | NE2 (21,6; -) |
| HR (95 % CI) | 1,70 (1,15; 2,50) | 1,67 (0,94; 2,96) |
| CI = konfidensinterval.a. PFS blev defineret som tiden fra randomiseringen til den tidligste dato for sygdomsprogression eller dødsfald uanset årsagen, eller til datoen for censurering.b. Pike-estimat af behandlings *hazard ratio*, hvor < 1 indikerer en lavere risiko ved lapatinib + capecitabin sammenlignet med trastuzumab + capecitabin.1. PFS-hændelse er progression eller død, og OS-hændelse er død uanset årsag.2. NE = median blev ikke nået.\*Post-hoc-analyse. |

*Kombinationsbehandling med lapatinib og trastuzumab*

Lapatinibs virkning og sikkerhed i kombination med trastuzumab ved metastatisk brystcancer blev evalueret i et randomiseret studie. Egnede patienter var kvinder med stadie-IV ErbB2 metastatisk brystcancer med genamplifikation (eller protein-overekspression), som tidligere var blevet behandlet med antracykliner eller taxaner. I tillæg hertil, og som beskrevet i protokollen, skulle investigatorerne have rapporteret patienterne som værende progredieret under deres seneste trastuzumab-holdige regime for metastatisk sygdom. Det gennemsnitlige antal tidligere behandlingsregimer med trastuzumab var tre. Patienterne blev randomiseret til enten oral lapatinib 1000 mg én gang dagligt og trastuzumab 4 mg/kg administreret som intravenøs støddosis efterfulgt af 2 mg/kg intravenøs ugentligt (n = 148) eller til oral lapatinib 1500 mg én gang dagligt (n = 148). Patienter, som viste objektiv sygdomsprogression efter mindst 4 ugers behandling med lapatinib-monoterapi, var egnede til at overgå til kombinationsbehandling. 77 (52 %) af de 148 patienter, som fik monoterapi, blev ved sygdomsprogression udvalgt til at få kombinationsbehandling.

Studiets primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS). Sekundære endepunkter var responsrate og samlet overlevelse (OS). Median alder var 51 år, og 13 % var 65 år eller ældre. 94 % var kaukasiske. Størstedelen af patienterne i begge behandlingsarme havde visceral sygdom (215 [73 %] af det samlede antal patienter). Derudover var 150 [50 %] af patienterne hormonreceptornegative. Et resumé af virkningsendepunkter og samlet overlevelse er vist i tabel 4. Resultaterne af en delgruppeanalyse af foruddefineret stratifikationsfaktor (hormonreceptorstatus) er vist i tabel 5.

**Tabel 4. Progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse (lapatinib/trastuzumab)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Lapatinib plus trastuzumab****(n = 148)** | **Lapatinib alene****(n = 148)** |
| **Median PFS1, uger**(95 % CI) | 12,0(8,1; 16,0) | 8,1(7,6; 9,0) |
| ***Hazard ratio* (95 % CI)** | 0,73 (0,57; 0,93) |
| **p-værdi** | 0,008 |
| Responsrate, %(95 % CI) | 10,3(5,9; 16,4) | 6,9(3,4; 12,3) |
| **Døde** | 105 | 113 |
| **Median overlevelse1, måneder**(95 % CI) | 14,0(11,9; 17,2) | 9,5(7,6; 12,0) |
| ***Hazard ratio* (95 % CI)** | 0,74 (0,57; 0;97) |
| **p-værdi** | 0,026 |

PFS = progressionsfri overlevelse; CI = konfidensinterval.

1Kaplan-Meier-estimater.

**Tabel 5. Sammendrag af PFS og OS i studier med hormonreceptornegative kvinder**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Median PFS** | **Median OS** |
| **Lap+Tras** | 15,4 uger (8,4; 16,9) | 17,2 måneder (13,9; 19,2) |
| **Lap** | 8,2 uger (7,4; 9,3) | 8,9 måneder (6,7; 11,8) |
| **HR (95 % CI)** | 0,73 (0,52; 1,03) | 0,62 (0,42; 0,90) |

*Kombinationsbehandling med lapatinib og letrozol*

Lapatinib er blevet undersøgt i kombination med letrozol til behandling af postmenopausale kvinder med hormonreceptorpositiv (østrogenreceptorpositiv [ER-positiv] og/eller progesteronreceptorpositiv [PgR-positiv]) avanceret eller metastatisk brystcancer.

Fase III-studiet (EGF30008) var randomiseret, dobbeltblindet og placebokontrolleret. Forsøgsdeltagerne var ikke tidligere blevet behandlet for metastatisk sygdom.

I populationen med overekspression af HER2 blev der kun inkluderet 2 patienter, som tidligere havde fået trastuzumab. 2 af patienterne havde tidligere fået behandling med en aromatasehæmmer, og ca. halvdelen havde fået tamoxifen.

Patienterne blev randomiseret til 2,5 mg letrozol én gang dagligt og 1500 mg lapatinib én gang dagligt eller letrozol i kombination med placebo. Randomiseringen var stratificeret efter sygdomsramte områder og tid siden seponering af tidligere, adjuverende antiøstrogen-behandling. Patienternes HER2- receptorstatus blev bestemt retrospektivt på centrallaboratoriet. Af det samlede antal patienter, der var randomiseret til behandling, havde 219 patienter tumorer med overekspression af HER2-receptoren. Disse patienter udgjorde den foruddefinerede primære population til virkningsanalysen. I alt 952 patienter havde HER2-negative tumorer, og hos i alt 115 patienter kunne tumorernes HER2-status ikke bekræftes (ingen tumorprøve, intet analyseresultat eller anden årsag).

Hos patienter med metastatisk brystcancer med overekspression af HER2 var den progressionsfrie overlevelse (PFS) efter investigators vurdering signifikant længere ved behandling med letrozol og lapatinib end ved behandling med letrozol og placebo. I den HER2-negative population var der ingen forbedring af PFS ved behandling med letrozol og lapatinib i forhold til behandling med letrozol og placebo (se tabel 6).

**Tabel 6. Progressionsfri overlevelse fra studie EGF30008 (lapatinib/letrozol)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Population med overekspression af HER2** | **HER2-negativ population** |
| **n = 111** | **n = 108** | **n = 478** | **n = 474** |
| **1500 mg lapatinib/dag + 2,5 mg letrozol/dag** | **2,5 mg letrozol/dag + placebo** | **1500 mg lapatinib/dag + 2,5 mg letrozol/dag** | **2,5 mg letrozol/dag + placebo** |
| **Median PFS (uger)****(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) |
| ***Hazard ratio*** | 0,71 (0,53; 0,96) | 0,90 (0,77; 1,05) |
| **p-værdi** | 0,019 | 0,188 |
| **Objektiv responsrate (ORR)** | 27,9 % | 14,8 % | 32.6 % | 31.6 % |
| **Odds ratio** | 0,4 (0,2; 0,9) | 0,9 (0,7; 1,3) |
| **p-værdi** | 0,021 | 0,26 |
| **Klinisk benefit-rate (CBR)** | 47,7 % | 28,7 % | 58,2 % | 31,6 % |
| **Odds ratio** | 0,4 (0,2; 0,8) | 1,0 (0,7; 1,2) |
| **p-værdi** | 0,003 | 0,199 |
| CI = konfidensintervalHER2-overekspression = IHC 3+ og/eller FISH-positiv; HER2-negativ = IHC 0, 1+ eller 2+ og/eller FISH-negativDen kliniske benefit-rate defineres som komplet og partiel respons samt stabil sygdom i ≥ 6 måneder. |

Ved tidspunktet for den endelige PFS analyse (med median opfølgning på 2,64 år) var der ikke tilstrækkelige data vedrørende den samlede overlevelse, og der var ingen signifikant forskel mellem behandlingsgrupperne i den HER2-positive population; dette havde ikke ændret sig ved en senere opfølgning (median opfølgning på > 7,5 år, se tabel 7).

**Tabel 7. Resultatet for samlet overlevelse (OS) fra studie EGF30008 (kun i HER2-positiv population)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Lapatinib 1500 mg/dag****+ letrozol 2,5 mg/dag****n = 111** | **letrozol 2,5 mg /dag****+ placebo****n = 108** |
| **Forhåndsplanlagt OS-analyse (foretaget på tidspunktet for den endelige PFS-analyse, 03. juni 2008)** |
| **Median opfølgning (år)** | 2,64 | 2,64 |
| **Døde (%)** | 50 (45) | 54 (50) |
| ***Hazard ratio*a (95 % CI), p‑værdib** | 0,77 (0,52; 1,14); 0,185 |
| **Endelig OS-analyse (post-hoc-analyse, 07. august 2013)** |
| **Median opfølgning (år)** | 7,78 | 7,55 |
| **Døde (%)** | 86 (77) | 78 (72) |
| ***Hazard ratio* (95 % CI), p-værdi** | 0,97 (0,07; 1,33); 0,848 |
| Medianværdier fra Kaplan-Meier-analyser; HR (*hazard ratio*) og p-værdier fra Cox-regressionsmodeller, korrigeret for vigtige prognostiske faktorer.a. Estimat af behandlings-*hazard-ratio*, hvor < 1 indikerer en lavere risiko med letrozol 2,5 mg + lapatinib 1500 mg sammenlignet med letrozol 2,5 mg + placebo.b. P-værdi fra Cox-regressionsmodellen, stratificeret efter, hvor sygdommen har siddet og tidligere adjuverende behandling ved screeningen.  |

*Kardiel elektrofysiologi*

Lapatinibs virkning på QT-intervallet blev evalueret i et enkeltblindet, placebokontrolleret, enkeltsekvens (placebo og aktiv behandling) crossover-studie hos patienter med fremskredne, solide tumorer (EGF114271) (n = 58). I løbet af den 4-dages behandlingsperiode blev der administreret tre doser af matchende placebo med 12 timers mellemrum; om morgenen og aftenen på dag 1 og om morgenen på dag 2. Dette blev efterfulgt af en tilsvarende administration af tre doser lapatinib på 2000 mg. Der blev foretaget målinger herunder elektrokardiogrammer (EKG’er) og farmakokinetiske prøver ved *baseline* samt på de samme tidspunkter på dag 2 og dag 4.

I den evaluerbare population (n = 37) blev det maksimale gennemsnit ΔΔQTcF (90 % CI) på 8,75 ms (4,08; 13,42) observeret 10 timer efter indtagelse af den tredje dosis lapatinib på 2000 mg. ΔΔQTcF oversteg tærsklen på 5 ms og de øvre 90 % CI-grænser oversteg tærsklen på 10 ms på adskillige tidspunkter. Resultaterne for den farmakodynamiske population (n = 52) var konsistente med resultaterne fra den evaluerbare population (maksimal ΔΔQTcF (90 % CI) på 7,91 ms (4,13; 11,68), observeret 10 timer efter indtagelse af den tredje dosis lapatinib på 2000 mg).

Der er en positiv korrelation mellem plasmakoncentrationer af lapatinib og ΔΔQTcF. Lapatinib viste en maksimal middelkoncentration på 3920 (3450-4460) ng/ml (geometrisk middelværdi/95 % CI), der oversteg geometrisk middel-Cmax.ss og 95 % CI værdier, som blev observeret efter godkendte doseringer. En yderligere stigning i maksimal eksponering for lapatinib kan forventes, når lapatinib tages gentagne gange sammen med mad (se pkt. 4.2 og 5.2) eller samtidig med stærke inhibitorer af CYP3A4. En modelbaseret prognose viste, at når lapatinib tages i kombination med stærke inhibitorer af CYP3A4, kan QTc-intervallet forventes at blive forlænget med 16,1 ms (12,6-20,3 ms) (se pkt. 4.4).

*Effekt af fødeindtag på lapatinibs eksponering*

Biotilgængeligheden og derved plasmakoncentrationen af lapatinib øges ved fødeindtagelse, hvad angår indholdet og tidspunktet for måltidet. Ved dosering af lapatinib én time efter et måltid øges den systemiske eksponering ca. 2-3 gange sammenlignet med dosering af lapatinib én time før et måltid (se pkt. 4.5 og 5.2).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med lapatinib i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af brystkræft (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Den absolutte biotilgængelighed af lapatinib efter oral administration er ukendt, men den er ufuldstændig og variabel (ca. 70 % variationskoefficient i AUC). Der forekommer serumkoncentrationer efter en median forsinkelse (lag time) på 0,25 timer (interval 0 til 1,5 timer). Maksimal lapatinib-koncentration i plasma (Cmax) opnås ca. 4 timer efter administration. En daglig dosering på 1250 mg medfører geometriske middel-(variationskoefficient) Cmax-værdier ved *steady state* på 2,43 (76 %) µg/ml og AUC-værdier på 36,2 (79 %) µg∙time/ml.

Systemisk eksponering for lapatinib øges, når lapatinib indtages sammen med føde. AUC-værdierne for lapatinib var ca. 3 og 4 gange højere (Cmax ca. 2,5 og 3 gange højere), når lapatinib blev administreret sammen med henholdsvis et måltid med lavt fedtindhold (5 % fedt [500 kalorier]) og et måltid med højt fedtindhold (50 % fedt [1000 kalorier]) i forhold til administration i fastende tilstand. Den systemiske eksponering for lapatinib påvirkes også af administrationstidspunktet i forhold til fødeindtagelsen. I forhold til administration 1 time før et morgenmåltid med lavt fedtindhold var de gennemsnitlige AUC-værdier ca. 2 og 3 gange højere, når lapatinib blev administreret 1 time efter henholdsvis et måltid med lavt fedtindhold og et måltid med højt fedtindhold.

Fordeling

Lapatinib er stærkt bundet (mere end 99 %) til albumin og alfa-1-syre-glykoprotein. *In vitro*-studier indikerer, at lapatinib er substrat for transportørerne BCRP (ABCG1) og p-glykoprotein (ABCB1). Lapatinib er også *in vitro* fundet at hæmme disse efflux-transportører samt leveroptagelsestransportøren OATP 1B1 ved klinisk relevante koncentrationer (IC50-værdier svarede til 2,3 µg/ml). Den kliniske signifikans ved disse virkninger på farmakokinetikken af andre lægemidler eller den farmakologiske aktivitet ved andre lægemidler mod cancer kendes ikke.

Biotransformation

Lapatinib gennemgår omfattende metabolisering, primært via CYP3A4 og CYP3A5 med mindre bidrag fra CYP2C19 og CYP2C8, til en række oxiderede metabolitter, hvor ingen af metabolitterne udgør mere end 14 % af den dosis, der blev fundet i fæces, eller 10 % af lapatinib-koncentrationen i plasma.

Lapatinib hæmmer CYP3A (Ki 0,6-2,3 µg/ml) og CYP2C8 (0,3 µg/ml) *in vitro* ved klinisk relevante koncentrationer. Lapatinib hæmmede ikke i signifikant grad følgende enzymer i humane levermikrosomer: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 eller UGT-enzymer (*in vitro*-IC50-værdierne var højere end eller lig med 6,9 µg/ml).

Elimination

Halveringstiden af lapatinib målt efter enkeltdoser forlænges med stigende dosis. Men daglig dosis af lapatinib resulterer i *steady state* i løbet af 6-7 dage, hvilket indikerer en effektiv halveringstid på 24 timer. Lapatinib udskilles overvejende gennem metabolisering af CYP3A4/5. Der kan også ske udskillelse med galden. Den primære udskillelsesvej for lapatinib og dets metabolitter er med fæces. Uomdannet lapatinib i fæces udgør i gennemsnit (median) 27 % (interval 3-67 %) af en oral dosis. Mindre end 2 % af den administrerede orale dosis blev udskilt i urinen (som lapatinib og metabolitter).

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetikken for lapatinib er ikke undersøgt specifikt for patienter med nedsat nyrefunktion eller patienter, der får hæmodialyse. Eksisterende data tyder på, at det ikke er nødvendigt med dosisændringer til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetikken for lapatinib blev undersøgt hos patienter med moderat (n = 8) eller svært (n = 4) nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score på henholdsvis 7-9 eller højere end 9) og hos 8 raske kontrolpersoner. Systemisk optagelse (AUC) af lapatinib efter en enkelt 100 mg dosis øgedes henholdsvis ca. 56 % og 85 % hos patienterne med moderat og svært nedsat leverfunktion. Administration af lapatinib til patienter med nedsat leverfunktion bør ske med forsigtighed (se pkt. 4.2 og 4.4).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Lapatinib blev undersøgt hos gravide rotter og kaniner, der fik orale doser på 30, 60 og 120 mg/kg/døgn. Der sås ingen teratogen effekt, dog var der mindre anomalier (venstresidig umbilicus-arterie, cervikalt ribben og tidlig knogledannelse) hos rotter ved ≥ 60 mg/kg/døgn (4 gange den forventede, kliniske eksponering hos mennesker). Hos kaniner er lapatinib blevet forbundet med toksicitet hos moderen ved 60 og 120 mg/kg/døgn (henholdsvis 8 % og 23 % af den forventede, kliniske eksponering hos mennesker) og aborter ved 120 mg/kg/døgn. Ved ≥ 60 mg/dag sås lavere fostervægt og mindre skeletvariationer. Ved udviklingsstudier med rotter før og efter fødslen sås et fald i overlevelse hos afkommet mellem fødsel og dag 21 efter doser på 60 mg/kg/døgn eller højere (5 gange den forventede, kliniske eksponering hos mennesker). Den højeste dosis uden effekt i dette studie var 20 mg/kg/døgn.

I orale karcinogenicitetsstudier med lapatinib er set alvorlige hudlæsioner ved de højeste afprøvede doser. De resulterede i en påvirkning, som − baseret på AUC − var op til 2 gange større hos mus og hanrotter og op til 15 gange større hos hunrotter sammenlignet med mennesker, som fik 1250 mg lapatinib én gang dagligt. Der var ingen evidens for karcinogenicitet hos mus. Hos rotter var forekomsten af benign hæmangiom i mesenteriallymfeknuder højere i nogle grupper end i sideløbende kontrolgrupper. Der er også set en forøgelse af nyreinfarkt og papillær nekrose hos hunrotter ved eksponeringer, der var 7-10 gange større sammenlignet med mennesker, som fik 1250 mg lapatinib én gang dagligt. Betydningen af disse observationer for mennesker er usikker.

Der var ingen virkning på gonadefunktion hos han- eller hunrotter, parring eller fertilitet ved doser på op til 120 mg/kg/døgn (hunrotter) og op til 180 mg/kg/døgn (hanrotter) (henholdsvis 8 og 3 gange den forventede, kliniske eksponering hos mennesker). Virkningen på human fertilitet er ukendt.

Lapatinib var ikke klastogent eller mutagent i en række analyser herunder kromosomafvigelser hos kinesiske hamstere, Ames’ test, kromosomafvigelser i humane lymfocytter og *in vivo*-kromosomafvigelser i knoglemarv hos rotter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)

Natriumstivelsesglycolat

Povidon (E1201)

Magnesiumstearat (E470b)

Tabletovertræk

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Macrogol (E1521)

Polysorbat 80 (E433)

Jernoxid, gul (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Lapatinib "Newbury" leveres i enten blisterpakninger eller HDPE-beholdere.

Blisterpakninger

*Lapatinib/capecitabin kombinationsdosering*

Hver pakning med Lapatinib "Newbury" indeholder 70 eller 105 filmovertrukne tabletter i folieblistere (polyamid/aluminium/polyvinylchlorid/aluminium) med 7 tabletter i hver.

Multipakninger indeholder 140 (2 pakninger med 70) filmovertrukne tabletter.

*Lapatinib/aromatasehæmmer kombinationsdosering*

Hver pakning med Lapatinib "Newbury" indeholder 84 filmovertrukne tabletter i folieblistere (polyamid/aluminium/polyvinylchlorid/aluminium) med 7 tabletter i hver.

HDPE-beholdere

Lapatinib "Newbury" leveres også i højdensitetspolyethylen-beholdere (HDPE) med en børnesikret lukning af polypropylen.

Pakningsstørrelser: 70, 84, 105 eller 140 filmovertrukne tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Newbury Pharmaceuticals AB

Medicon Village

223 81 Lund

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67534

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

14. april 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

9. juni 2023