

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lapatinib STADA 250 mg comprimate filmate

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conține ditosilat monohidrat de lapatinib, echivalent cu 250 mg lapatinib.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimate filmate (comprimat).

Comprimate filmate ovale, biconvexe, aproape albe, marcate cu „250” pe o față și netede pe cealaltă față, cu dimensiunile de 16,6 mm x 8,3 mm ± 5%.

**4. DATE CLINICE****4.1 Indicații terapeutice**

Lapatinib STADA este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar, ale căror tumori exprimă HER2 (ErbB2) în exces;

în asociere cu capecitabina, la pacienții cu neoplasm mamar avansat sau metastatic, progresiv în urma unor terapii anterioare, care trebuie să fi inclus antraciline și taxani și terapie cu trastuzumab, în context metastatic (vezi pct. 5.1).

în asociere cu trastuzumab, la pacienții cu boală metastatică cu receptori hormonali absenți, progresivă în urma unor terapii anterioare cu trastuzumab în combinație cu chimioterapie (vezi pct. 5.1).

în asociere cu un inhibitor de aromatază la femeile cu boală metastatică cu receptori hormonali prezenți, aflate în postmenopauză, pentru care chimioterapia nu este indicată în prezent. Pacienții incluși în studiul pentru înregistrare nu au fost tratați anterior cu trastuzumab sau cu un inhibitor de aromatază (vezi pct. 4.4 și 5.1). Pentru acești pacienți, nu sunt disponibile date privind eficacitatea acestei combinații în comparație cu trastuzumab în combinație cu un inhibitor de aromatază.

**4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu Lapatinib trebuie inițiat numai de către un medic cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice.

Tumorile care exprimă HER2 (ErbB2) în exces sunt definite ca IHC3+, sau IHC2+ cu amplificare genică, sau doar amplificare genică. Starea HER2 trebuie determinată prin metode precise și validate.

**Doze**

Mod de administrare al asocierii Lapatinib / capecitabină

Doza recomandată de Lapatinib este 1250 mg (adică cinci comprimate) o dată pe zi, continuu.

Doza recomandată de capecitabină este de 2000 mg/m<sup>2</sup> /zi, administrată în 2 prize, la interval de 12 ore, în zilele 1-14 dintr-un ciclu de 21 de zile (vezi pct. 5.1). Capecitabina trebuie administrată în timpul mesei sau în primele 30 de minute după masă. Vă rugăm să consultați informațiile complete de prescriere ale capecitabinei.

#### Mod de administrare al asocierii Lapatinib / trastuzumab

Doza recomandată de Lapatinib este 1000 mg (adică 4 comprimate) o dată pe zi, administrate continuu.

Doza recomandată de trastuzumab este de 4 mg/kg administrată intravenos ca doză de atac, urmată de o doză de 2 mg/kg intravenos săptămânal (vezi pct. 5.1). Vă rugăm să consultați informațiile complete de prescriere ale trastuzumab.

#### Mod de administrare al asocierii Lapatinib / inhibitor de aromatază

Doza recomandată de Lapatinib este 1500 mg (adică șase comprimate) o dată pe zi, continuu. Pentru detalii referitoare la doză, vă rugăm să consultați informațiile complete de prescriere ale inhibitorului de aromatază administrat în asociere.

#### Amânarea dozei și scăderea dozei

##### *Evenimente cardiace*

Administrarea Lapatinib trebuie întreruptă la pacienții cu simptome asociate unei scăderi a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS), de gradul 3 conform INC CTCEA (Institutului Național de Cancer, Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse) sau mai mare, sau dacă FEVS scade sub limita inferioară a normalului (vezi pct. 4.4). Lapatinib poate fi readministrat, într-o doză redusă (750 mg/zi în asociere cu trastuzumab, 1000 mg/zi în asociere cu capecitabină sau 1250 mg/zi în asociere cu un inhibitor de aromatază) după un interval de cel puțin 2 săptămâni și dacă FEVS revine la normal, iar pacientul este asimptomatic.

##### *Pneumonie interstițială / pneumonie*

Administrarea Lapatinib trebuie oprită definitiv la pacienții care au simptome pulmonare de gradul 3 INC CTCEA sau mai mare (vezi pct. 4.4).

##### *Diareea*

Administrarea Lapatinib trebuie întreruptă la pacienți cu diaree de gradul 3 NCI CTCAE sau de gradul 1 sau 2 cu complicații (crampe abdominale moderate spre severe, greață sau vărsături mai mari sau egale cu gradul 2 INC CTCEA, status de performanță scăzut, febră, sepsis, neutropenie, hemoragii francă sau deshidratare) (vezi pct. 4.4 și 4.8). Lapatinib poate fi reintrodus într-o doză mai mică (scăzută de la 1000 mg/zi la 750 mg/zi, de la 1250 mg/zi la 1000 mg/zi sau de la 1500 mg/zi la 1250 mg/zi) când diareea a scăzut în intensitate la gradul 1 sau mai puțin. Administrarea Lapatinib trebuie oprită definitiv la pacienții cu diaree de gradul 4 INC CTCEA.

##### *Alte toxicități*

Oprirea sau întreruperea temporară a administrării de Lapatinib poate fi luată în considerare atunci când un pacient dezvoltă toxicitate de grad mai mare sau egal cu 2 INC CTCEA. Administrarea poate fi reluată, atunci când toxicitatea se ameliorează până la grad 1 sau mai mic, fie cu 1000 mg/zi în asociere cu trastuzumab, 1250 mg/zi în asociere cu capecitabină sau 1500 mg/zi în asociere cu un inhibitor de aromatază. Dacă toxicitatea re apare, atunci Lapatinib trebuie reinițiat cu o doză mai mică (750 mg/zi în asociere cu trastuzumab, 1000 mg/zi în asociere cu capecitabină sau 1250 mg/zi în asociere cu un inhibitor de aromatază).

##### *Insuficiența renală*

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență renală severă se recomandă prudență, întrucât nu există experiență cu Lapatinib la această grupă populațională (vezi pct. 5.2).

### Insuficiența hepatică

Tratamentul cu Lapatinib trebuie întrerupt dacă modificările funcției hepatice sunt severe și nu trebuie reinițiat la acești pacienți. (vezi pct. 4.4).

Administrarea de Lapatinib la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă trebuie efectuată cu prudență, având în vedere expunerea crescută la medicament. Nu sunt suficiente date pentru a furniza o recomandare de ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

### Vârșnici

Datele privind administrarea de Lapatinib / capecitabină și Lapatinib / trastuzumab la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani sunt limitate.

Într-un studiu clinic de fază III cu Lapatinib în asociere cu letrozol, din numărul total al pacienților cu neoplasm mamar metastatic cu receptori hormonalni prezenți (populația cu intenție de tratament N = 642), 44% au avut  $\geq 65$  ani. În general, nu au fost observate diferențe privind eficacitatea și siguranța asocierii Lapatinib cu letrozol între acești pacienți și pacienții  $< 65$  ani.

### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea utilizării Lapatinib la copii și adolescenți cu vârsta de sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Lapatinib este pentru administrare orală.

Doza zilnică de Lapatinib nu trebuie divizată în mai multe prize. Lapatinib trebuie administrat cu cel puțin o oră înainte sau după ingestia de alimente. Pentru a scădea variabilitatea interindividuală, administrarea de Lapatinib trebuie standardizată în relație cu ingestia de alimente, de exemplu, întotdeauna cu o oră înainte de masă (vezi pct. 4.5 și 5.2 pentru informații privind absorbția).

Dozele omise nu trebuie înlocuite, administrarea reluându-se cu următoarea doză zilnică stabilită (vezi pct. 4.9).

Trebuie consultate informațiile complete de prescriere ale medicamentului administrat concomitent pentru a afla detalii importante referitoare la doze, care includ scăderea dozei, contraindicațiile și informațiile privind siguranța.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Datele clinice au arătat că Lapatinib în asociere cu chimioterapie este mai puțin eficient decât trastuzumab în asociere cu chimioterapie.

### Toxicitate cardiacă

Lapatinib a fost asociat cu raportări de scăderi ale FEVS (vezi pct 4.8). Lapatinib nu a fost evaluat la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică. La pacienții cu afecțiuni care pot influența funcția ventriculului stâng (incluzând administrarea concomitentă de medicamente cu potențial cardiotoxic), Lapatinib trebuie administrat cu prudență. Evaluarea funcției cardiace, incluzând determinarea FEVS, trebuie efectuată la toți pacienții înaintea inițierii tratamentului cu Lapatinib, pentru a verifica dacă la momentul inițial pacientul are o FEVS în limitele valorilor normale. FEVS trebuie evaluată în continuare de-a lungul tratamentului cu Lapatinib, pentru a depista o eventuală scădere sub valoarea normală (vezi pct. 4.2). În unele cazuri, scăderea FEVS poate fi severă și poate duce la insuficiență cardiacă. Au fost raportate cazuri letale, cauzalitatea morții fiind incertă. În studiile efectuate în cadrul programului clinic de dezvoltare a lapatinib, au fost raportate evenimente cardiace care includ scăderi ale FEVS la aproximativ 1% din pacienți. Scăderi simptomatice ale FEVS au fost observate la aproximativ 0,3% din pacienții tratați cu lapatinib. Totuși, într-un studiu pivot când lapatinib a fost administrat în asociere cu trastuzumab în tratamentul cancerului metastatic, incidența evenimentelor

cardiace, inclusiv scăderi ale FEVS, a fost mai mare (7%) comparativ cu grupul în care lapatinib a fost administrat în monoterapie (2%). Evenimentele cardiace observate în acest studiu au fost comparabile în natura lor și ca severitate cu cele observate anterior cu lapatinib.

Într-un studiu dedicat, controlat cu placebo, încrucișat, la subiecți cu tumori solide în stadiu avansat, a fost demonstrată o prelungire a intervalului QTc dependentă de doză.

Se recomandă precauție dacă Lapatinib este administrat la pacienți cu afecțiuni care pot determina prelungirea intervalului QTc (incluzând hipokaliemie, hipomagneziemie și sindrom QT lung congenital), administrarea concomitentă cu alte medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT sau afecțiuni care cresc expunerea la lapatinib, cum este administrarea concomitentă cu inhibitori potenți CYP3A4.

Hipokaliemia sau hipomagneziemia trebuie corectate înaintea inițierii tratamentului. Trebuie efectuate electrocardiografe, cu măsurarea intervalului QT, cu una până la două săptămâni înainte de începerea terapiei cu Lapatinib.

Când este indicat clinic, adică după inițierea unui tratament concomitent care poate afecta intervalul QT sau care poate interacționa cu lapatinib, trebuie avută în vedere, de asemenea, efectuarea de EKG.

#### Boală pulmonară interstițială și pneumonie

Lapatinib a fost asociat cu raportări de toxicitate pulmonară, inclusiv boală pulmonară interstițială și pneumonie (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru simptome de toxicitate pulmonară (dispnee, tuse, febră) și tratamentul oprit în cazul pacienților ale căror simptome sunt de grad 3 INC CTCEA sau mai mare. Toxicitatea pulmonară poate fi severă și poate determina insuficiență respiratorie. Au fost raportate cazuri letale, cauzalitatea morții fiind incertă.

#### Hepatotoxicitate

În timpul utilizării Lapatinib apare hepatotoxicitate, care, în cazuri rare, poate fi letală. Hepatotoxicitatea poate apărea în decurs de câteva zile până la câteva luni după inițierea tratamentului. În momentul inițierii tratamentului, pacienții trebuie informați despre potențialul hepatotoxic. Funcția hepatică (valorile transaminazelor, bilirubinei și fosfatazei alcaline) trebuie monitorizată înaintea începerii tratamentului și apoi lunar, sau în funcție de starea clinică. Tratamentul cu Lapatinib trebuie întrerupt dacă modificările funcției hepatice sunt severe, iar pacienții nu trebuie să fie repuși pe tratament. Pacienții purtători ai alelelor HLA DQA1\*02:01 și DRB1\*07:01 prezintă risc crescut de hepatotoxicitate asociată cu administrarea Lapatinib. Într-un studiu clinic randomizat, de amploare, în care s-a administrat Lapatinib în monoterapie (n = 1194), frecvența cumulată a leziunilor hepatice severe (ALT > 5 ori decât limita superioară a normalului, INC CTCEA grad 3) după 1 an de tratament a fost 2,8%. Frecvența cumulată la purtătorii de alele DQA1\*02:01 și DRB1\*07:01 a fost de 10,3%, iar la non-purtători a fost de 0,5%. Riscul prezenței alelelor HLA este frecvent (15 până la 25%) la populația caucaziană, asiatică, africană și hispanică, dar este mai mic (1%) la populația japoneză.

Prudența este obligatorie dacă Lapatinib este prescris la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă și la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

#### Diareea

Diareea, inclusiv diareea severă, a fost raportată în tratamentul cu Lapatinib (vezi pct. 4.8). Diareea poate pune viața în pericol dacă e însoțită de deshidratare, insuficiență renală, neutropenie și/sau dezechilibru electrolitic și au fost raportate cazuri letale. Diareea apare în general devreme în timpul tratamentului cu Lapatinib, la aproape jumătate din pacienți apărând diareea în primele 6 zile de tratament. Acesta durează, de obicei, 4-5 zile. Diareea indusă de Lapatinib este, de obicei, de grad mic, diareea severă de grad 3 și 4 INC CTCEA apărând la <10% și <1% dintre pacienți. În momentul începerii tratamentului, trebuie determinate caracteristicile tranzitului intestinal al pacienților și orice alte simptome (de exemplu febră, crampe dureroase, greață, vărsături, amețeli și senzația de sete) pentru a permite sesizarea modificărilor care apar pe parcursul tratamentului și pentru a ajuta identificarea pacienților cu risc crescut de diaree. Pacienții trebuie sfătuiți să semnaleze rapid orice modificare a tranzitului intestinal. În potențialele cazuri severe de diaree, trebuie luată în considerare determinarea numărului de neutrofile și măsurarea temperaturii corpului. Tratamentul preventiv al diareei cu medicamente antidiareice este important. Cazurile severe de diaree pot necesita

administrarea orală sau intravenoasă de electroliți și lichide, administrarea de antibiotice cum ar fi fluorochinolone (în special dacă diareea persistă peste 24 de ore, este prezentă febra sau gradul 3 sau 4 de neutropenie) și întreruperea temporară sau oprirea terapiei cu Lapatinib (vezi pct. 4.2 – amânarea dozei și scăderea dozei – diareea).

#### Reacții cutanate grave

În urma administrării Lapatinib au fost raportate reacții cutanate grave. Tratamentul cu Lapatinib trebuie întrerupt dacă se suspectează eritem multiform sau reacții care pun viața în pericol, cum este sindromul Stevens-Johnson, sau necroliză toxică epidermică (adică erupție cutanată progresivă cu pustule sau leziuni ale mucoasei).

#### Tratamentul concomitent cu inhibitori sau inductori ai CYP3A4

Tratamentul concomitent cu inductori ai CYP3A4 trebuie evitat datorită riscului de scădere a expunerii la lapatinib (vezi pct. 4.5).

Tratamentul concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 trebuie evitat datorită riscului de expunere crescută la lapatinib (vezi pct. 4.5).

Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu Lapatinib (vezi pct. 4.5).

Administrarea orală concomitentă de Lapatinib cu medicamente cu indice terapeutic îngust, care sunt substraturi ale CYP3A4 și/sau CYP2C8 trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

Trebuie evitat tratamentul concomitent cu medicamente care cresc pH-ul gastric, deoarece solubilitatea și absorbția lapatinib pot scădea (vezi pct. 4.5).

#### Lapatinib conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Efecte ale altor medicamente asupra lapatinibului

Lapatinib este metabolizat predominant de către CYP3A (vezi pct. 5.2).

La voluntari sănătoși cărora li s-a administrat ketoconazol, un puternic inhibitor al CYP3A4, în doză de 200 mg de două ori pe zi timp de 7 zile, expunerea sistemică la lapatinib (100 mg pe zi) a crescut de circa 3,6 ori, iar timpul de înjumătățire a crescut de 1,7 ori. Administrarea concomitentă de Lapatinib cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu ritonavir, saquinavir, telitromicină, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodonă) trebuie evitată. Administrarea concomitentă de Lapatinib cu inhibitori moderați ai CYP3A4 trebuie inițiată cu prudență, iar reacțiile adverse clinice trebuie atent monitorizate.

La voluntari sănătoși cărora li s-a administrat carbamazepină, un inductor al CYP3A4, în doze de 100 mg de două ori pe zi timp de 3 zile și 200 mg de două ori pe zi timp de 17 zile, expunerea sistemică la lapatinib a scăzut cu aproximativ 72%. Administrarea concomitentă de Lapatinib cu inductori cunoscuți ai CYP3A4 (de exemplu rifampicină, rifabutină, carbamazepină, fenitoină sau *Hypericum perforatum* [sunătoare]) trebuie evitată.

Lapatinib este un substrat al proteinelor transportoare Pgp și BCRP. Inhibitorii (ketoconazol, itraconazol, chinidină, verapamil, ciclosporină și eritromicină) și inductorii (rifampicină și sunătoare) acestor proteine pot influența expunerea la lapatinib și/sau distribuția acestuia (vezi pct. 5.2).

Solubilitatea lapatinibului este dependentă de pH. Trebuie evitat tratamentul concomitent cu medicamente care cresc pH-ul gastric, deoarece solubilitatea și absorbția lapatinibului pot scădea. Tratamentul anterior cu un inhibitor al pompei de protoni (esomeprazol) a scăzut, în medie, expunerea la lapatinib cu 27% (interval: 6% până la 49%). Acest efect scade o dată cu creșterea vârstei de la

aproximativ 40 la 60 de ani.

#### Efectele lapatinibului asupra altor medicamente

In vitro, la concentrații semnificative clinic, lapatinib inhibă CYP3A4. Administrarea orală concomitentă de Lapatinib cu midazolam a determinat o creștere cu aproximativ 45% a ASC pentru midazolam. Nu s-a înregistrat nicio creștere semnificativă clinic a ASC în cazul administrării intravenoase a midazolam. Administrarea orală concomitentă de Lapatinib cu medicamente cu indiceterapeutic îngust, care sunt substraturi ale CYP3A4 (de ex. cisapridă, pimozidă și chinidină) trebuie evitată (vezi punctele 4.4 și 5.2).

In vitro, la concentrații semnificative clinic, lapatinibul inhibă CYP2C8. Administrarea concomitentă de Lapatinib cu medicamente cu indice terapeutic îngust, care sunt substraturi ale CYP2C8 (de ex. repaglinidă) trebuie evitată (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Administrarea concomitentă de lapatinib cu paclitaxel intravenos a crescut expunerea paclitaxelului cu 23%, datorită inhibiției CYP2C8 și/sau a Pgp de către lapatinib. În studiile clinice a fost observată o creștere a incidenței și a severității diareei și neutropeniei la utilizarea acestei combinații. Se recomandă prudență dacă se administrează concomitent lapatinib cu paclitaxel.

Administrarea concomitentă de lapatinib cu docetaxel intravenos nu a afectat semnificativ ASC sau Cmax a uneia dintre cele două substanțe active. Cu toate acestea, apariția neutropeniei induse de docetaxel a fost crescută.

Administrarea concomitentă de Lapatinib cu irinotecan (în cazul administrării ca parte a regimului FOLFIRI) a determinat o creștere cu aproximativ 40% a ASC pentru SN-38, metabolitul activ al irinotecanului. Mecanismul exact al acestei interacțiuni nu este cunoscut, dar se presupune că se datorează inhibării uneia sau mai multor proteine transportoare, de către lapatinib. Se recomandă monitorizarea cu atenție a reacțiilor adverse în cazul administrării concomitente a Lapatinib cu irinotecan și luarea în considerare a reducerii dozei de irinotecan.

Lapatinib inhibă proteina transportoare Pgp *in vitro* la concentrații relevante clinic. Administrarea concomitentă de lapatinib cu digoxină administrată oral a condus la creșterea cu aproximativ 80% a ASC a digoxinei. Este necesară prudență când se dozează lapatinib concomitent cu medicamente cu indice terapeutic îngust care sunt substraturi ale Pgp, și trebuie avută în vedere o scădere a dozei de substrat pentru Pgp.

Lapatinib inhibă proteinele transportoare BCRP și OATP1B1 *in vitro*. Semnificația clinică a acestui efect nu a fost evaluată. Nu poate fi exclus ca lapatinib să afecteze farmacocinetica substraturilor pentru BCRP (adică topotecan) și OATP1B1 (adică rosuvastatină) (vezi pct. 5.2).

Administrarea concomitentă de Lapatinib cu capecitabină, letrozol sau trastuzumab nu a influențat semnificativ farmacocinetica acestor medicamente (sau a metaboliților capecitabinei) sau a lapatinibului.

#### Interacțiuni cu alimente și băuturi

Biodisponibilitatea lapatinibului crește de circa 4 ori când este administrat cu alimente, depinzând de exemplu de conținutul în grăsime al alimentului. Mai mult, în funcție de tipul de alimente, biodisponibilitatea este de aproximativ 2-3 ori mai mare atunci când lapatinib este administrat la 1 oră după masă, comparativ cu administrarea cu 1 oră înainte de prima masă a zilei (vezi punctele 4.2 și 5.2).

Sucul de grapefruit poate inhiba CYP3A4 în peretele intestinal și poate crește biodisponibilitatea lapatinibului, și de aceea trebuie evitat în timpul tratamentului cu Lapatinib.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femeile aflate la vârstă fertilă

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie sfătuite să folosească metode contraceptive eficiente și să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu Lapatinib și timp de cel puțin 5 zile de la ultima doză.

#### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea de Lapatinib de către femeile gravide. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut. Lapatinib trebuie folosit în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar.

#### Alăptarea

Siguranța utilizării Lapatinib în timpul alăptării nu a fost stabilită. Nu se cunoaște dacă lapatinib se excretă în laptele matern. La șobolani, a fost observată retardul creșterii puilor care au fost expuși la lapatinib prin alăptare. Alăptarea trebuie întreruptă definitiv la femeile care primesc tratament cu Lapatinib și cel puțin 5 zile de la ultima doză.

#### Fertilitatea

Nu există date adecvate privind utilizarea Lapatinib la femeile aflate la vârstă fertilă.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Lapatinib nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Un efect negativ asupra unor asemenea activități nu poate fi anticipat din farmacologia lapatinibului. Starea clinică a pacientului și profilul de siguranță al lapatinibului trebuie luate în considerare în evaluarea capacității pacientului de a efectua activități care necesită discernământ, abilități motorii sau cognitive.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța lapatinibului a fost evaluată în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente chimioterapice pentru diverse neoplazii la mai mult de 20 000 pacienți, și anume la 198 pacienți care au primit lapatinib în asociere cu capecitabină, 149 pacienți care au primit lapatinib în asociere cu trastuzumab și 654 pacienți care au primit lapatinib în asociere cu letrozol (vezi pct. 5.1).

Cele mai frecvente reacții adverse (>25%) în timpul terapiei cu lapatinib au fost cele gastrointestinale (cum sunt diaree, greață și vărsături) și erupțiile cutanate tranzitorii. De asemenea, eritrodisestezia palmo-plantară (EPP) a fost frecventă (> 25%) când lapatinib a fost administrat în asociere cu capecitabină. Incidența EPP a fost similară în brațul cu lapatinib plus capecitabină cât și în brațul cu capecitabină în monoterapie. Diareea a fost cea mai frecventă dintre reacțiile adverse care au dus la oprirea tratamentului la administrarea lapatinib în asociere cu capecitabină sau cu letrozol.

Nu au fost raportate reacții adverse suplimentare privind asocierea lapatinibului cu trastuzumab. A fost înregistrată o creștere a incidenței toxicității cardiace, dar aceste evenimente au fost comparabile prin natura și severitatea lor cu cele raportate din programul clinic al lapatinibului (vezi pct 4.4 – toxicitate cardiacă). Datele au fost obținute dintr-un studiu pivot în care 149 de pacienți au fost expuși acestei combinații.

#### Tabel cu lista reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate a fi asociate cu lapatinib în monoterapie sau lapatinib în asociere cu capecitabină, trastuzumab sau letrozol.

Următoarea convenție a fost utilizată pentru clasificarea frecvenței: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) și foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității, în cadrul fiecărei grupe de frecvență

|  |
|--|
| <b>Tulburări ale sistemului imunitar</b> |
|--|

|   |  |
|---|--|
| Rare  | Reacții de hipersensibilitate, incluzând anafilaxie (vezi pct. 4.3)  |
| <b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>                      |  |
| Foarte frecvente  | Anorexia   |
| <b>Tulburări psihice</b>  |  |
| Foarte frecvente  | Insomnie*  |
| <b>Tulburări ale sistemului nervos</b>                          |  |
| Foarte frecvente  | Cefalee <sup>†</sup>   |
| Frecvente   | Cefalee *  |
| <b>Tulburări cardiace</b>                                       |  |
| Frecvente   | Scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng (vezi pct. 4.2 – scăderea dozei –evenimente cardiace și pct. 4.4)  |
| Cu frecvență necunoscută  | Artimii ventriculare/torsada vârfurilor, prelungirea intervalului QT în electrocardiogramă   |
| <b>Tulburări vasculare</b>                                      |  |
| Foarte frecvente  | Bufeuri <sup>†</sup>   |
| <b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>         |  |
| Foarte frecvente  | Epistaxis <sup>†</sup> , tuse <sup>†</sup> , dispnee <sup>†</sup> .  |
| Mai puțin frecvente   | Boală pulmonară interstițială/pneumonie.   |
| Cu frecvență necunoscută  | Hipertensiune arterială pulmonară **   |
| <b>Tulburări gastro-intestinale</b>                             |  |
| Foarte frecvente  | Diaree, care poate duce la deshidratare (vezi pct. 4.2 – amânarea dozei și reducerea dozei – alte toxicități și pct. 4.4), greață, vărsături, dispensie* stomatită* constipație* dureri abdominale*    |
| Frecvente   | Constipație <sup>†</sup>   |
| <b>Tulburări hepatobiliare</b>                                  |  |
| Frecvente   | Hiperbilirubinemie, hepatotoxicitate (vezi pct. 4.4)   |
| <b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>           |  |
| Foarte frecvente  | Erupții cutanate tranzitorii (inclusiv dermatită acneiformă) (vezi pct. 4.2 –amânarea dozei și reducerea dozei – alte toxicități), xerodermie*+, eritrodisestezie palmo-plantară*, alopecie+, prurit+. |
| Frecvente   | Afecțiuni ale unghiilor, incluzând paronichie, fisuri cutanate   |
| Cu frecvență necunoscută  | Reacții cutanate grave, inclusiv sindromul Stevens Johnson (SJS) și necroliză epidemică toxică (NET) **  |
| <b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b> |  |
| Foarte frecvente  | Dureri ale extremităților*+, dorsalgii*+, artralgi+ <sup>†</sup> .   |
| <b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b> |  |
| Foarte frecvente  | Fatigabilitate, inflamații ale mucoaselor*, astenie+   |

\* Aceste reacții adverse au fost observate la administrarea lapatinib în asociere cu capecitabină.

+ Aceste reacții adverse au fost observate la administrarea lapatinib în asociere cu letrozol.

\*\* Reacții adverse din raportări spontane și literatura de specialitate.

#### Descrierea anumitor reacții adverse

##### Scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng și prelungirea intervalului QT

Scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) a fost raportată la circa 1% dintre pacienții cărora li s-a administrat lapatinib, și a fost asimptomatică în peste 70% dintre cazuri. Scăderile FEVS s-au remis ori s-au ameliorat la peste 70% dintre cazuri, dintre acestea aproximativ 60% la oprirea tratamentului cu lapatinib iar la aproximativ 40% din aceste cazuri tratamentul cu lapatinib a fost continuat. Scăderi simptomatice ale FEVS au fost observate la aproximativ 0,3% dintre pacienții



căroră li s-a administrat monoterapie cu lapatinib sau lapatinib în asociere cu alte medicamente antineoplazice.

Reacțiile adverse observate au fost dispnee, insuficiență cardiacă și palpitații. În general 58% dintre acești pacienți simptomatici și-au revenit. Scăderea FEVS a fost raportată la 2,5% dintre pacienții căroră li s-a administrat lapatinib în asociere cu capecitabină, comparativ cu 1,0% în cazul capecitabinei în monoterapie. Scăderea FEVS a fost raportată la 3,1% dintre pacienții căroră li s-a administrat lapatinib în asociere cu letrozol, comparativ cu 1,3% în cazul pacienților căroră li s-a administrat letrozol plus placebo. Au fost raportate scăderi ale FEVS la 6,7% din pacienții căroră li s-a administrat lapatinib în combinație cu trastuzumab, comparativ cu 2,1% la pacienții căroră li s-a administrat numai lapatinib.

Într-un studiu dedicat privind intervalul QT, la pacienții cu tumori solide în stadiu avansat, a fost observată o prelungire dependentă de concentrație, a intervalului QTcF (medie maximă  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  8,75 ms;  $\text{I}^{\text{I}}$  90% 4,08, 13,42) (vezi pct. 4.4).

#### Diareea

Diareea a survenit la aproximativ 65% dintre pacienții căroră li s-a administrat lapatinib în asociere cu capecitabină și la 64% dintre pacienții căroră li s-a administrat lapatinib în asociere cu letrozol și la 62% dintre pacienții căroră li s-a administrat lapatinib în asociere cu trastuzumab. Cele mai multe cazuri de diaree au fost de gradul 1 sau 2 și nu au dus la oprirea tratamentului cu lapatinib. Diareea răspunde bine la tratamentul preventiv (vezi pct. 4.4). Cu toate acestea, au fost raportate câteva cazuri de insuficiență renală acută secundară deshidratării severe determinată de diaree.

#### Erupție cutanată tranzitorie

Erupțiile cutanate tranzitorii au survenit la aproximativ 28% dintre pacienții căroră li s-a administrat lapatinib în asociere cu capecitabină, la 45% dintre pacienții căroră li s-a administrat lapatinib în asociere cu letrozol și la 23% dintre pacienții căroră li s-a administrat lapatinib în asociere cu trastuzumab. Erupția a fost în general de grad scăzut și nu a dus la oprirea tratamentului cu lapatinib. Se recomandă ca medicii prescriptori să solicite efectuarea unui consult dermatologic înainte inițierii tratamentului și în mod frecvent în timpul acestuia. Pacienții cu reacții cutanate trebuie sfătuiți să evite expunerea la soare și să utilizeze creme cu spectru larg de protecție și cu factor de protecție solară (SPF)  $\geq 30$ . În cazul unei reacții cutanate se recomandă efectuarea unui examen fizic complet la fiecare vizită și încă o lună după vindecare. Pacienții cu reacții cutanate extensive sau persistente trebuie îndrumați să se adreseze unui medic dermatolog.

#### Hepatotoxicitate

Riscul de hepatotoxicitate indusă de administrarea de lapatinib a fost asociat cu prezența alelelor HLA DQA1\*02:01 și DRB1\*07:01 (vezi pct. 4.4).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

## **4.9 Supradozaj**

Nu există un antidot specific pentru inhibiția tirosin-fosforilării EGFR (ErbB1) și/sau a HER2 (ErbB2). Doza maximă orală de lapatinib care a fost administrată în studiile clinice este de 1800 mg o dată pe zi.

Cazuri de supradozaj, simptomatice sau asimptomatice, au fost raportate în cazul pacienților tratați cu

Lapatinib. În cazul pacienților care au utilizat până la 5000 mg de lapatinib, simptomele observate au inclus reacții adverse cunoscute, asociate administrării de lapatinib (vezi pct. 4.8) și, în unele cazuri, afectarea scalpului și/sau inflamația mucoaselor. În cazul unui singur pacient care a luat 9000 mg de Lapatinib, a fost observată tahicardie sinusală (cu EKG normală).

Deoarece lapatinib nu se excretă renal în mod semnificativ și se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche, prin urmare nu este de așteptat ca hemodializa să fie o metodă eficace de a crește eliminarea lapatinibului.

Tratamentul instituit ulterior trebuie să respecte indicațiile clinice sau recomandările Centrului de Informare Toxicologică – în cazul în care acestea sunt disponibile.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, inhibitori ai tirozin-kinazei pentru receptorul 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2), codul ATC: L01EH01.

#### Mecanism de acțiune

Lapatinib, o 4-anilinochinazolină, este un inhibitor al domeniilor tirozin-kinazice intracelulare atât ale receptorilor EGFR (ErbB1) cât și ale HER2 (ErbB2) (constantele aparente de inhibiție estimate sunt de 3nM, respectiv de 13nM) cu o disociere lentă de acești receptori (timpul de înjumătățire mai mare sau egal cu 300 de minute). Lapatinib inhibă creșterea celulară tumorală mediată de ErbB *in vitro* și la diverse modele animale.

Asocierea lapatinib cu trastuzumab poate aduce un mecanism de acțiune complementar cât și posibilitatea nesuprapunerii mecanismelor de rezistență. Efectele lapatinibului de inhibare a creșterii au fost evaluate pe linii celulare condiționate cu trastuzumab. *In vitro*, lapatinib a avut un efect semnificativ împotriva liniilor celulare HER2-amplificate ale neoplasmului mamar selectate pentru creștere pe termen lung în medii ce conțin trastuzumab și a avut efect sinergic în asociere cu trastuzumab în aceste linii celulare.

#### Eficacitate clinică și siguranță

##### Tratamentul asociat cu Lapatinib și capecitabină

Eficacitatea și siguranța Lapatinib în asociere cu capecitabina, la pacienții cu neoplasm mamar și stare generală bună au fost evaluate într-un studiu randomizat, de fază III. Pacienții eligibili pentru înrolare prezentau exprimarea în exces a HER2, neoplasm mamar local avansat sau metastatic, care a progresat după tratament anterior ce a inclus taxani, antracicline și trastuzumab. FEVS a fost evaluat la toți pacienții (folosind ecocardiografia [Echo] sau ventriculografia radioizotopică - MUGA) înainte de inițierea tratamentului cu Lapatinib, pentru a verifica dacă la momentul inițial FEVS era în limite normale. Pe parcursul studiului clinic, FEVS a fost monitorizată la intervale de aproximativ opt săptămâni în timpul tratamentului cu Lapatinib, pentru a avea siguranța că nu a scăzut sub limita inferioară convențională a normalului. Majoritatea scăderilor FEVS (peste 60% din evenimente) au fost observate în timpul primelor nouă săptămâni de tratament, însă datele privind o expunere de lungă durată au fost limitate.

Pacienții au fost randomizați să primească fie Lapatinib 1250 mg o dată pe zi (continuu) plus capecitabină (2000 mg/m<sup>2</sup>/zi, în zilele 1-14 dintr-un ciclu de 21 de zile), fie doar capecitabină (2500 mg/m<sup>2</sup>/zi, în zilele 1-14 dintr-un ciclu de 21 de zile). Obiectivul final primar a fost timpul până la progresia bolii (TPP). Evaluarea a fost efectuată de către investigatorii studiului și de o comisie independentă de revizuire, care nu a fost informată cu privire la tratament. Studiul a fost oprit pe baza rezultatelor unei analize intermediare planificată anterior care a arătat o ameliorare a TPP la pacienții care au fost tratați cu Lapatinib plus capecitabină. Un număr suplimentar de 75 de pacienți au fost înrolați în studiu, în intervalul dintre analiza intermediară și oprirea înrolării. Analiza investigatorilor pe baza datelor din momentul opririi înrolării este prezentată în tabelul 1.

**Tabelul 1 Date referitoare la timpul până la progresia bolii din Studiul EGF100151 (Lapatinib/capecitabină)**

|                           | Evaluare de către investigator   |  |
|---------------------------|--|--|
|                           | Lapatinib (1250 mg/zi)+ capecitabină (2000 mg/m <sup>2</sup> /zi, zilele 1-14 dintr-un ciclu de 21 de zile)<br>(N = 198) | Capecitabină (2500 mg/m <sup>2</sup> /zi, zilele 1-14 dintr-un ciclu de 21 de zile)<br>(N = 201) |
| Numărul de evenimente TPP | 121  | 126  |
| TPP median, săptămâni     | 23.9   | 18.3   |
| Risc relativ              | 0.72   |  |
| (ÎI95%)                   | (0.56, 0.92)   |  |
| valoarea p                | 0.008  |  |

Evaluarea independentă a datelor a demonstrat de asemenea că Lapatinib, atunci când a fost administrat în asociere cu capecitabină, a crescut semnificativ timpul până la progresia bolii (Risc relativ 0,57 [ÎI 95% 0,43; 0,77] p = 0,0001) comparativ cu capecitabină în monoterapie.

Rezultatele unei analize actualizate a datelor de supraviețuire generală la 28 septembrie 2007, sunt prezentate în tabelul 2.

**Tabelul 2 Date referitoare la supraviețuirea generală din studiul EGF100151 (Lapatinib/capecitabină)**

|  | Lapatinib (1250 mg/zi)+ capecitabină (2000 mg/m <sup>2</sup> /zi, zilele 1-14 dintr-un ciclu de 21 de zile) | Capecitabină (2500 mg/m <sup>2</sup> /zi, zilele 1-14 dintr-un ciclu de 21 de zile) |
|--|---|---|
|  | (N = 207)   | (N = 201)   |
| Numărul de pacienți care au decedat      | 148   | 154   |
| Supraviețuirea medie generală, săptămâni | 74.0  | 65.9  |
| Risc relativ                             | 0.9   |   |
| (ÎI 95% )                                | (0.71, 1.12)  |   |
| Valoarea p                               | 0.3   |   |

În brațul cu tratament combinat, au fost 4 (2%) progresii la nivelul sistemului nervos central, comparativ cu 13 (6%) progresii în brațul cu capecitabină în monoterapie.

Sunt disponibile date cu privire la eficacitatea și siguranța Lapatinib în asociere cu capecitabină comparativ cu trastuzumab în asociere cu capecitabină. Un studiu de fază III randomizat (EGF111438) (N = 540) a comparat efectul celor 2 scheme de tratament asupra incidenței recăderilor la nivelul SNC ca localizare a primei recidive la femeile cu neoplasm mamar metastatic, ale căror tumori exprimă HER2 în exces. Pacienții au fost randomizați fie pentru administrare de Lapatinib 1250 mg o dată pe zi (continuu) plus capecitabină (2000 mg/m<sup>2</sup>/zi, în zilele 1-14 dintr-un ciclu de 21 de zile), fie trastuzumab (doza de încărcare de 8 mg/kg urmată de 6 mg/kg perfuzii la intervale de trei săptămâni) plus capecitabină (2500 mg/m<sup>2</sup>/zi, în zilele 1-14 dintr-un ciclu de 21 de zile). Randomizarea a fost stratificată în funcție de tratamentul anterior cu trastuzumab și de numărul de administrări anterioare a tratamentului pentru boala metastatică. Studiul a fost oprit, deoarece analiza intermediară (N = 475) a arătat o incidență scăzută a evenimentelor la nivelul SNC și eficacitatea superioară a brațului cu trastuzumab plus capecitabină în termeni de supraviețuire fără progresie a bolii și supraviețuire

generală (vezi rezultatele analizei finale în tabelul 3).

În brațul cu Lapatinib plus capecitabină, 8 pacienți (3,2%) au avut SNC ca localizare a primei progresii comparativ cu 12 pacienți (4,8%) în brațul cu trastuzumab plus capecitabină.

*Efectul lapatinib asupra metastazelor la nivelul SNC*

În tratamentul metastazelor diagnosticate la nivelul SNC, lapatinib a demonstrat o activitate modestă în ceea ce privește răspunsul la obiectivele stabilite. În neoplasmul mamar metastatic și incipient, s-a observat o activitate limitată în prevenirea metastazelor la nivelul SNC.

**Tabelul 3 Analiza supraviețuirii fără progresie a bolii și a supraviețuirii generale evaluată de către investigator**

|   | Supraviețuirea fără progresie a bolii evaluată de către   |  | Supraviețuirea generală  |  |
|---|---|--|--|--|
|   | Lapatinib (1250 mg/zi) + capecitabină (2000 mg/m <sup>2</sup> /zi, zilele 1-14 într-un ciclu de 21 de zile) | Trastuzumab (doza de încărcare de 8 mg/kg urmată de 6 mg/kg la intervale de 3 săptămâni) + capecitabină (2500 mg/m <sup>2</sup> /zi, zilele 1-14 dintr-un ciclu de 21 de zile) | Lapatinib (1250 mg/zi) + capecitabină (2000 mg/m <sup>2</sup> /zi, zilele 1-14 dintr-un ciclu de 21 de zile) | Trastuzumab (doza de încărcare de 8 mg/kg urmată de 6 mg/kg la intervale de 3 săptămâni) + capecitabină (2500 mg/m <sup>2</sup> /zi, zilele 1-14 dintr-un ciclu de 21 de zile) |
| <b>Populație ITT</b>  |   |  |  |  |
| N   | 271   | 269  | 271  | 269  |
| Număr (%) cu eveniment <sup>1</sup>                           | 160 (59)  | 134 (50)   | 70 (26)  | 58 (22)  |
| <b>Estimare Kaplan-Meier, luni<sup>a</sup></b>                |   |  |  |  |
| Valoare mediană (ÎI 95%)                                      | 6.6 (5.7, 8.1)  | 8.0 (6.1, 8.9)   | 22.7 (19.5, -)   | 27.3 (23.7, -)   |
| <b>Risc relativ stratificat<sup>b</sup></b>                   |   |  |  |  |
| RR (95% CI)   | 1.30 (1.04, 1.64)   |  | 1.34 (0.95, 1.90)  |  |
| Valoare p   | 0.02  |  | 0.09   |  |
| <b>Pacienți la care s-a administrat anterior trastuzumab*</b> |   |  |  |  |
| N   | 167   | 159  | 167  | 159  |
| Număr (%) cu eveniment <sup>1</sup>                           | 103 (62)  | 86 (54)  | 43 (26)  | 38 (24)  |

|  |                   |                  |                           |                           |
|--|-------------------|------------------|---------------------------|---------------------------|
| Valoare mediană (IÎ 95%)   | 6.6 (5.7, 8.3)    | 6.1 (5.7, 8.0)   | 22.7 (20.1,-)             | 27.3 (22.5, 33.6)         |
| RR (IÎ 95%)  | 1.13 (0.85, 1.50) |                  | 1.18 (0.76, 1.83)         |                           |
| <b>Pacienți la care nu s-a administrat anterior trastuzumab*</b>   |                   |                  |                           |                           |
| N  | 104               | 110              | 104                       | 110                       |
| Număr (%) cu eveniment <sup>1</sup>  | 57 (55)           | 48 (44)          | 27 (26)                   | 20 (18)                   |
| Valoare mediană (IÎ 95%)   | 6.3 (5.6, 8.1)    | 10.9 (8.3, 15.0) | NE <sup>2</sup> (14.6, -) | NE <sup>2</sup> (21.6, -) |
| RR (IÎ 95%)  | 1.70 (1.15, 2.50) |                  | 1.67 (0.94, 2.96)         |                           |
| <p>IÎ = interval de încredere</p> <p>a. Supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP) a fost definită ca perioada de la randomizare până la cea mai apropiată dată a progresiei bolii sau deces de orice cauză, sau până la data de la care nu mai dispunem de informații.</p> <p>b. Estimarea Pike a ratei de risc, &lt;1 indică un risc mai mic pentru Lapatinib plus capecitabină comparativ cu trastuzumab plus capecitabină.</p> <p>1. Evenimentul SFP este Progresat sau Decedat și evenimentul Supraviețuire Generală este Decedat din orice cauză.</p> <p>2. NE = valoarea mediană nu a fost atinsă.</p> <p>* Analiză post hoc</p> |                   |                  |                           |                           |

#### Tratamentul asociat cu Lapatinib și trastuzumab

Eficacitatea și siguranța lapatinib în asociere cu trastuzumab, la pacienții cu neoplasm mamar metastatic au fost evaluate într-un studiu randomizat. Pacienții eligibili pentru înrolare au fost femei care prezentau neoplasm mamar metastatic stadiu IV ErbB2 amplificare genică (exprimarea proteică în exces), cărora li s-a administrat tratament ce a inclus antraciline și taxani. Suplimentar, conform protocolului, investigatorii au raportat progresul pacienților în ceea ce privește cel mai recent regim de tratament conținând trastuzumab, în situația metastatică. Media regimurilor de tratament conținând trastuzumab a fost de trei.

Pacienții au fost randomizați să li se administreze fie oral lapatinib 1000 mg o dată pe zi plus trastuzumab 4 mg/kg administrat intravenos ca doză de atac, urmată de o doză săptămânală de 2 mg/kg intravenos (N = 148), fie oral lapatinib 1500 mg o dată pe zi (N = 148). Pacienții care au avut ca obiectiv progresia bolii după ce li s-a administrat cel puțin 4 săptămâni de tratament cu lapatinib în monoterapie au au fost eligibili să schimbe conduita la tratamentul asociat. Din 148 de pacienți cărora li s-a administrat tratament în monoterapie, 77 (52%) de pacienți au fost aleși la momentul progresiei bolii să li se administreze tratamentul asociat.

Supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP) a fost criteriul principal final de evaluare a eficacității și rata de răspuns generală și supraviețuire generală (SG) au fost criterii secundare finale de evaluare. Valoarea medie a vârstei a fost de 51 ani și 13% au fost de 65 ani sau mai vârstnici. Nouăzeci și patru la sută (94%) au aparținut rasei albe. Majoritatea pacienților în ambele brațe ale studiului au avut boli viscerale (215 [73%] din pacienți). În plus, 150 [50%] din pacienți prezentau receptori hormonali negativi. În tabelul 4 este prezentat un sumar al criteriilor principale de evaluare a eficacității și supraviețuirea generală. În tabelul 5 sunt prezentate rezultatele analizei de subgrup bazate pe factor de stratificare predefinit ( status-ul receptorului hormonal).

#### **Tabel 4 Date referitoare la supraviețuirea fără progresia bolii și supraviețuirea generală (Lapatinib/ trastuzumab)**

|   | <b>Lapatinib plus trastuzumab</b> | <b>Lapatinib (N=148)</b> |
|---|-----------------------------------|--------------------------|
| Valoare mediană SFP <sup>1</sup> , săptămâni (95% Î)                    | 12.0<br>(8.1, 16.0)               | 8.1<br>(7.6, 9.0)        |
| <b>Risc relativ (95% Î)</b>   | 0.73 (0.57, 0.008)                |                          |
| <b>Valoarea P</b>   |                                   |                          |
| <b>Rată de răspuns, % (95% Î)</b>                                       | 10.3<br>(5.9, 16.4)               | 6.9<br>(3.4, 11.3)       |
| <b>Decedat</b>  | 105                               | 113                      |
| <b>Valoare mediană Supraviețuire generală<sup>1</sup>, luni (95% Î)</b> | 14.0<br>(11.9, 17.2)              | 9.5<br>(7.6, 12.0)       |
| <b>Risc relativ (95% Î)</b>   | 0.74 (0.57, 0.97)                 |                          |
| <b>Valoarea P</b>   | 0.026                             |                          |

SFP = Supraviețuirea fără progresia bolii; Î = Interval de încredere

<sup>1</sup>Estimare Kaplan-Meyer

**Tabel 5 Sumar al SFP și supraviețuire generală în studii cu receptor hormonal negativ**

|                   | <b>Valoare mediană SFP</b> | <b>Valoare mediană SG</b> |
|-------------------|----------------------------|---------------------------|
| <b>Lap+Tras</b>   | 15.4 săpt. (8.4, 16.9)     | 17.2 luni (13.9, 19.2)    |
| <b>Lap</b>        | 8.2 săpt. (7.4, 9.3)       | 8.9 luni (6.7, 11.8)      |
| <b>RR (95% Î)</b> | 0.73 (0.52, 1.03)          | 0.62 (0.42, 0.90)         |

#### Tratamentul asociat cu Lapatinib și letrozol

Lapatinib a fost studiat în asociere cu letrozol pentru tratamentul femeilor cu neoplasm mamar în stadiu avansat sau metastatic, cu receptori hormonali prezenți (receptori de estrogen [ER] prezenți și/sau receptori de progesteron [PgR] prezenți), aflate în postmenopauză.

Studiul de fază III (EGF30008) a fost randomizat, dublu-orb și placebo controlat. În studiu au fost înrolați pacienți care nu au fost tratați anterior pentru boala lor metastatică.

Din populația care exprimă HER-2 în exces, au fost înrolați doar 2 pacienți cărora li s-a administrat anterior trastuzumab, 2 pacienți cărora li s-a administrat anterior tratament cu un inhibitor de aromatază și aproximativ jumătate cărora li s-a administrat tamoxifen.

Pacienții au fost randomizați pentru a primi letrozol 2,5 mg o dată pe zi plus Lapatinib 1500 mg o dată pe zi sau letrozol plus placebo. Randomizarea a fost stratificată în funcție de localizarea bolii și în funcție de perioada de timp de la întreruperea tratamentului antiestrogenic adjuvant anterior. Starea receptorului HER2 a fost determinată retrospectiv prin teste de laborator centralizate. Dintre toți pacienții randomizați pentru a primi tratament, 219 pacienți au avut tumori care exprimă receptorul HER 2 în exces și aceștia au reprezentat populația primară predeterminată pentru analiza de eficacitate. Au existat 952 pacienți cu tumori HER2 negative și un total de 115 pacienți a căror stare HER2 a tumorii nu a fost confirmată (fără probe din tumoră, fără rezultate ale analizei sau fără alte motive).

La pacienții cu neoplasm mamar metastazat care exprimă HER2 în exces, supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP) determinată de investigator a fost semnificativ mai mare în cazul letrozol plus Lapatinib comparativ cu letrozol plus placebo. În populația HER2 negativă nu a existat niciun beneficiu la nivelul SFP când letrozol plus Lapatinib a fost comparat cu letrozol plus placebo (vezi tabelul 6).

**Tabelul 6 Date referitoare la supraviețuirea fără progresia bolii din studiul EGF30008 (Lapatinib/letrozol)**

|   | Populația care exprimă în exces            |                              | Populația HER-2 negativă       |                                |
|---|--|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|   | N = 111                                    | N = 108                      | N = 478                        | N = 474                        |
|   | Lapatinib 1500 mg /zi + Letrozol 2,5 mg/zi | Letrozol 2,5 mg/zi + placebo | Lapatinib 1500 mg/zi + placebo | Letrozol 2,5 mg / zi + placebo |
| <b>Valoarea mediană a supraviețuirii fără progresia bolii, săptămâni (ÎI 95%)</b>   | 35.4<br>(24.1, 39.4)                       | 13.0<br>(12.0, 23.7)         | 59.7<br>(48.6, 69.7)           | 58.3<br>(47.9, 62.0)           |
| <b>Risc relativ</b>   | 0.71 (0.53, 0.96)                          |                              | 0.90 (0.77, 1.05)              |                                |
| <b>Valoare p</b>  | 0.019                                      |                              | 0.188                          |                                |
| <b>Rata de răspuns obiectiv (ORR)</b>   | 27.9%                                      | 14.8%                        | 32.6%                          | 31.6%                          |
| <b>Raportul Șanselor</b>  | 0.4 (0.2, 0.9)                             |                              | 0.9 (0.7, 1.3)                 |                                |
| <b>Valoarea p</b>   | 0.021                                      |                              | 0.26                           |                                |
| <b>Rata beneficiului clinic (RBC)</b>   | 47.7%                                      | 28.7%                        | 58.2%                          | 31.6%                          |
| <b>Raportul șanselor</b>  | 0.4 (0.2, 0.8)                             |                              | 1.0 (0.7, 1.2)                 |                                |
| <b>Valoarea p</b>   | 0.003                                      |                              | 0.199                          |                                |
| ÎI = interval de încredere<br>HER2 în exces = IHC 3 + și/sau FISH pozitiv; HER2 negativ = IHC 0,1 + sau 2 + și/sau FISH negativ<br>Rata beneficiului clinic a fost definită ca fiind completă plus răspunsul parțial plus boală |  |                              |                                |                                |

În momentul analizei finale a SFP (cu o perioadă mediană de urmărire de 2,64 ani), datele generale de supraviețuire nu au fost complete și nu a existat o diferență semnificativă între grupurile de tratament în populația HER2-pozitivă; acest lucru nu s-a schimbat după urmărirea suplimentară (perioadă mediană de urmărire > de 7,5 ani; Tabelul 7).

**Tabelul 7 Rezultate referitoare la supraviețuirea generală (SG) din studiul EGF30008 (numai la populația HER2-pozitivă)**

|   | Lapatinib 1500 mg / zi +<br>Letrozol 2,5 mg /zi<br>N =<br>111 | Letrozol 2,5 mg /zi<br>+ placebo<br>N = 108 |
|---|---|---|
| <b>Analiza SG pre-planificată (efectuată în momentul analizei finale a SFP, 03 iunie)</b> |   |   |
| <b>Mediana urmăririi (ani)</b>  | 2,64  | 2,64  |
| <b>Decese (%)</b>   | 50 (45)   | 54 (50)                                     |

|  |                          |         |
|--|--------------------------|---------|
| <b>Risc relativa (Î 95%), valoare p<sup>b</sup></b>  | 0,77 (0,52; 1,14); 0,185 |         |
| <b>Analiza SG finală (analiză post-hoc, 07 August 2013)</b>  |                          |         |
| <b>Mediana urmăririi (ani)</b>   | 7,78                     | 7,55    |
| <b>Decese (%)</b>  | 86 (77)                  | 78 (72) |
| <b>Risc relativ (Î 95%), valoare p</b>   | 0,97 (0,07; 1,33); 0,848 |         |
| <p>Valorile mediane din analiza Kaplan-Meier; RR și valorile p din modelele de regresie Cox ajustând factori importanți de prognostic.</p> <p>a. Estimarea riscului relativ al tratamentului, unde &lt;1 indică un risc mai mic în cazul administrării letrozol 2,5 mg + lapatinib 1500 mg, comparativ cu letrozol 2,5 mg + placebo.</p> |                          |         |

### Electrofiziologie cardiacă

Efectul lapatinib asupra intervalului QT a fost evaluat într-un studiu unic-orb, controlat cu placebo, cu o singură secvență (placebo și tratament activ), încrucișat, la pacienți cu tumori solide în stadiu avansat (EGF114271) (n = 58). În perioada de 4 zile în care s-a administrat tratamentul, au fost administrate trei doze de placebo, la interval de 12 ore, dimineața și seara, în Ziua 1, și în dimineața Zilei 2. Acestea au fost urmate de trei doze de lapatinib 2000 mg administrate în același mod. Măsurătorile, inclusiv electrocardiografe (EKG-uri) și probele pentru evaluarea farmacocinetică, au fost efectuate la momentul inițial și la aceleași moment din zi, în Ziua 2 și Ziua 4.

La populația evaluabilă (n = 37), media maximă  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  (Î 90%) de 8,75 ms (4,08, 13,42) a fost observată la 10 ore la administrarea celei de-a treia doze de lapatinib 2000 mg.  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  a depășit pragul de 5 ms și limita superioară a Î 90% a depășit pragul de 10 ms, în mai multe momente.

Rezultatele populației din evaluarea farmacodinamică (n = 52) au corespuns celor aferente populației evaluabile (valoare maximă a  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  (Î 90%) de 7,91 ms (4,13, 11,68) observate la 10 ore de la administrarea celei de-a treia doze de lapatinib 2000 mg).

Există o relație pozitivă între concentrațiile plasmatice ale lapatinib și  $\Delta\Delta\text{QTcF}$ . Lapatinib a determinat o concentrație medie maximă de 3920 (3450-4460) ng/ml (medie geometrică/Î 95%), depășind media geometrică a  $C_{\text{max,ss}}$  și valorile Î 95% observate după administrarea schemelor aprobate de dozare. Se poate anticipa o creștere suplimentară a expunerii maxime a lapatinib când lapatinib este administrat cu alimente în mod repetat (vezi pct. 4.2 și 5.2) sau concomitent cu inhibitori potenți ai CYP3A4. Când lapatinib este administrat în asociere cu inhibitori potenți ai CYP3A4, se poate anticipa ca intervalul QTc să se prelungească cu 16,1 ms (12,6-20,3 ms), așa cum a demonstrat o predicție pe bază de model (vezi pct. 4.4)

### Efectele alimentelor asupra expunerii la lapatinib

Biodisponibilitatea și, în consecință, concentrațiile plasmatice ale lapatinib sunt crescute de ingestia de alimente, în funcție de conținutul alimentelor și momentul la care acestea sunt ingerate. Administrarea lapatinib la o oră după o masă duce la expuneri sistematice de aproximativ 2-3 ori mai mari, comparativ cu administrarea cu o oră înainte de o masă (vezi pct. 4.5 și 5.2).

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamente de referință care conțin Lapatinib la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul neoplasmului mamar (vezi pct 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).



## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Biodisponibilitatea absolută după administrarea orală a lapatinibului este necunoscută, dar este

incompletă și variabilă (un coeficient de variație a ASC de circa 70%). Concentrațiile serice apar după un timp de latență median de 0,25 ore (interval: 0 - 1,5 ore). Concentrațiile plasmatică maxime (C<sub>max</sub>) de lapatinib se realizează la circa 4 ore după administrare. Administrarea zilnică a 1250 mg lapatinib determină valori ale mediei geometrice a C<sub>max</sub> la starea de echilibru (coeficient de variație) de 2,43 (76%) μg/ml și valori ale ASC de 36,2 (79%) μg\*oră/ml.

Expunerea sistemică la lapatinib este crescută atunci când este administrat cu alimente. Valorile ASC pentru lapatinib au fost de aproximativ 3 și 4 ori mai mari (C<sub>max</sub> de aproximativ 2,5 și 3 ori mai mare) atunci când a fost administrat cu alimente cu conținut scăzut în grăsime (5% grăsime [500 de calorii]) sau, respectiv, cu conținut crescut în grăsime (50% grăsime [1000 de calorii]), comparativ cu administrarea în stare de repaus alimentar. Expunerea sistemică la lapatinib este, de asemenea, afectată de momentul administrării în relație cu consumul alimentelor. Referitor la administrarea cu 1 oră înainte de un mic dejun cu alimente cu conținut scăzut în grăsime, valorile ASC medii au fost de aproximativ 2 și 3 ori mai mari atunci când lapatinib a fost administrat cu o oră după o masă cu alimente cu conținut scăzut în grăsime sau, respectiv, cu conținut crescut în grăsime.

### Distributie

Lapatinib se leagă în proporție mare (peste 99%) de albumină și de alfa-1 acid glicoproteină. Studiile *in vitro* arată că lapatinib este un substrat pentru transportorii BCRP (ABCG1) și p-glicoproteina (ABCB1). De asemenea, lapatinib a demonstrat inhibiția *in vitro* a acestor transportori de eflux, precum și a transportorului de captare hepatică OATP 1B1, la concentrații semnificative clinic (valorile CI<sub>50</sub> au fost de 2,3 μg/ml). Semnificația clinică a acestor efecte asupra farmacocineticii altor medicamente sau a activității farmacologice a altor medicamente antineoplazice nu este cunoscută.

### Metabolizare

Lapatinib este metabolizat extensiv, mai ales de către CYP3A4 și CYP3A5, cu contribuții minore ale CYP2C19 și CYP2C8, până la diverși metaboliți oxidați, dintre care nici unul nu reprezintă mai mult de 14% din doza regăsită în materiile fecale sau 10% din concentrația plasmatică de lapatinib.

Lapatinib inhibă CYP3A (constanta de inhibiție: între 0,6 și 2,3 μg/ml) și CYP2C8 (0,3 μg/ml) *in*

*vitro*, la concentrații semnificative clinic. Lapatinib nu a inhibat semnificativ următoarele enzime

microzomale hepatice umane: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, și CYP2D6 sau enzimele UGT (*in vitro* valorile CI<sub>50</sub> au fost mai mari sau egale cu 6,9 μg/ml).

### Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică a lapatinibului, măsurat după doză unică, crește o dată cu creșterea dozei. Cu toate acestea, administrarea zilnică de lapatinib duce la atingerea stării de echilibru în 6 –7 zile, indicând un timp de înjumătățire plasmatică efectiv de 24 de ore. Lapatinib este eliminat majoritar prin metabolizare de către CYP3A4/5. Excreția biliară poate contribui de asemenea la eliminare. Principala cale de excreție a lapatinibului și a metaboliților săi este cea fecală. Lapatinibul nemetabolizat regăsit în materiile fecale reprezintă o medie de 27% (între 3 și 67%) din doza orală. Mai puțin de 2% din doza administrată oral se excretă urinar (ca lapatinib și metaboliți ai săi).

### Insuficiență renală

Farmacocinetica lapatinibului nu a fost studiată în mod specific la pacienții cu insuficiență

renală sau care efectuează ședințe de hemodializă. Datele disponibile sugerează că nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

#### Insuficiență hepatică

Farmacocinetica lapatinibului a fost examinată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (n = 8) sau severă (n = 4) (scoruri Child-Pugh între 7 și 9, respectiv mai mari de 9) și la 8 pacienți sănătoși, de control. Expunerea sistemică (ASC) la lapatinib după o singură doză orală de 100 mg, a crescut cu aproximativ 56% și 85% la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, respectiv severă.

Administrarea de lapatinib la pacienții cu insuficiență hepatică necesită prudență (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Lapatinib a fost studiat la femele gestante de șobolan și iepure, la doze orale de 30, 60, și 120 mg/kg și zi. Nu au existat efecte teratogene; cu toate acestea, anomalii minore (arteră ombilicală pe partea stângă, coastă cervicală și osificare precoce) au apărut la șobolani, la doze  $\geq 60$  mg/kg și zi (de 4 ori mai mari decât expunerea clinică umană așteptată). La iepuri, lapatinib a fost asociat cu toxicitate maternă la 60 și 120 mg/kg și zi (8% și 23% din expunerea clinică umană așteptată) și avorturi la 120 mg/kg și zi. La  $\geq 60$  mg/kg și zi, s-au înregistrat scăderi ale greutateii corporale fetale și variații scheletice minore. În studiul de dezvoltare pre- și postnatală la șobolan, o scăderea a supraviețuirii puilor a fost înregistrată între naștere și a 21-a zi postnatală, la doze de 60 mg/kg și zi sau mai mari (de 5 ori mai mari decât expunerea clinică umană așteptată). Cea mai mare doză fără efect în acest studiu a fost 20 mg/kg/zi.

În cazul studiilor de carcinogenicitate orală pentru lapatinib, au fost observate leziuni cutanate grave la cele mai mari doze testate care au produs expuneri pe baza ASC de până la 2 ori mai mari la șoareci și șobolani masculi, și de până la 15 ori mai mari la femelele de șobolan, comparativ cu cele produse la om în urma administrării unei doze zilnice unice de 1250 mg lapatinib. În cazul șoarecilor, efectul carcinogenetic nu a fost evidențiat. În cazul șobolanilor, incidența hemanginomului benign al ganglionilor limfatici mezenterici a fost mai mare pentru anumite grupe de tratament decât pentru grupele de control. De asemenea, la femelele de șobolan care au fost expuse la doze de 7 și 10 ori mai mari decât doza zilnică unică de 1250 mg lapatinib administrată la om, s-a observat o creștere a infarctelor renale și necrozei papilare. La om, semnificația acestor date este incertă.

Nu au existat efecte asupra funcției gonadice, funcției de reproducere sau fertilității la șobolani

masculi și femele, la doze de până la 120 mg/kg și zi (femele) și de până la 180 mg/kg și zi (masculi) (de 8, respectiv de 3 ori expunerea clinică umană așteptată). Efectul asupra fertilității umane nu este cunoscut.

Lapatinib nu a avut efecte clastogene sau mutagene într-o baterie de studii, inclusiv în testul aberației cromozomiale la hamsterul chinezesc, testul Ames, testul aberației cromozomiale pe limfocitele umane și la un test *in vivo* de aberație cromozomială a măduvei osoase la șobolan.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Celuloză, microcristalină (tip 101) (E460)

Povidonă K30 (E1201)

Amidon glicolat de sodiu (tip A)

Stearat de magneziu (E470b)

#### *Filmul comprimatului*

Hipromeloză 2910 (3 mPa·s și 6 mPa·s) (E464)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 400 (E1521)

Polisorbat 80 (E433)

Oxid galben de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

30 luni

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Lapatinib este disponibil în blistere din oPA-AI-PVC/AI.

Lapatinib este disponibil în blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate din oPA-AI-PVC/AI.

*Mărimea ambalajului:*

*Lapatinib în combinație cu capecitabina*

Cutie cu blistere cu 70 și 70 x1, comprimate filmate

Fiecare cutie de Lapatinib conține 70 comprimate filmate în blistere filmate din oPA-AI-PVC/AI a câte 10 comprimate fiecare

Fiecare cutie de Lapatinib conține 70 x1 comprimate filmate în blistere perforate din oPA-AI-PVC/AI a câte 10 comprimate fiecare

Ambalaj multiplu: cutie cu blistere cu 140 (2 pachete a 70) comprimate filmate în blistere filmate din oPA-AI-PVC/AI

Ambalaj multiplu: cutie cu blistere cu 140 x1 (2 pachete a 70 x1) comprimate filmate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din oPA-AI-PVC/AI

*Lapatinib în combinație cu inhibitori de aromataza*

Cutie cu blistere cu 84 și 84x1 comprimate filmate

Fiecare cutie de Lapatinib conține 84 comprimate filmate în blistere filmate din oPA-AI-PVC/AI a câte 6 comprimate fiecare

Fiecare cutie de Lapatinib conține 84x1 comprimate filmate în blistere perforate din oPA-AI-PVC/AI a câte 6 comprimate fiecare

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

STADA M&D SRL

Strada SFÂNTUL ELEFTERIE, Nr.18, PARTE A, Et.1,  
Sectorul 5, București  
România

**8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14607/2022/01-06

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Autorizare – August 2022

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

August 2022