

TYKERB®

ditosilato de lapatinibe

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos de 250 mg em embalagens com 70 comprimidos.

VIA ORAL**USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém 250 mg de lapatinibe equivalente a 405 mg de ditosilato de lapatinibe monohidratado.

Excipientes: celulose microcristalina, povidona, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol/PEG 400, polissorbato 80, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES****Câncer de mama metastático com superexpressão do HER2**

Tykerb®, em combinação com capecitabina, é indicado no tratamento de pacientes com câncer de mama, avançado ou metastático, cujos tumores apresentem superexpressão da proteína HER2/neu (ErbB2) e que tenham progredido com terapia prévia inclusive com trastuzumabe, em tumores com metástase (ver Estudos Clínicos, em Resultados de Eficácia).

Tykerb®, em combinação com trastuzumabe, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático negativo para receptores de hormônios, cujos tumores superexpresssem HER2/neu (ErbB2) e que tenham progredido em terapia prévia com trastuzumabe em combinação com quimioterapia, em tumores com metástase (ver Estudos Clínicos, em Resultados de Eficácia).

Câncer de mama metastático hormônio sensível

Tykerb®, em combinação com letrozol, é indicado para mulheres na pós-menopausa, com câncer de mama avançado ou metastático positivo para receptores de hormônios, cujos tumores superexpresssem HER2/neu (ErbB2) e para as quais a terapia hormonal é recomendada. **Tykerb®**, em combinação com um inibidor de aromatase, não foi comparado a um regime terapêutico contendo trastuzumabe, no tratamento do câncer de mama metastático.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Estudos Clínicos**

Dados de dois estudos randomizados em cenário metastático mostraram que **Tykerb®** em combinação com quimioterapia é menos efetivo que trastuzumabe combinado a quimioterapia.

O lapatinibe não é indicado em cenário de adjuvância.

Tratamento combinado com Tykerb® e capecitabina

A eficácia e a segurança de **Tykerb®** em combinação com capecitabina no tratamento de câncer de mama foram avaliadas em um estudo clínico randomizado. Participaram do estudo pacientes com câncer de mama metastático ou localmente avançado, com superexpressão de ErbB2 (IHC 3+ ou IHC 2+ e FISH positivo) e em progressão após tratamento anterior com taxanos, antraciclina e trastuzumabe. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi avaliada em todas as pacientes por meio de ecocardiograma [ECG] ou de cintilografia de perfusão do miocárdio (MUGA, na sigla em inglês) antes do início do tratamento com **Tykerb®** para assegurar que a FEVE basal estivesse dentro dos limites normais. Em estudos clínicos, a FEVE foi monitorizada em intervalos de aproximadamente oito semanas durante o tratamento com lapatinibe para assegurar que não houvesse declínio da fração para níveis menores que o limite inferior de normalidade. Observou-se a maioria dos casos de declínio da FEVE (mais de 60% dos eventos) durante as primeiras nove semanas de tratamento, mas os dados disponíveis sobre a exposição a longo prazo eram limitados.

A distribuição das pacientes foi aleatória para receber **Tykerb®** em regime de 1.250 mg uma vez por dia (continuamente) em combinação com capecitabina (2.000 mg/m²/dia nos dias 1 a 14 a cada 21 dias) ou somente capecitabina (2.500 mg/m²/dia nos dias 1 a 14 a cada 21 dias). O tratamento do estudo foi administrado até a progressão da doença ou abandono do paciente por alguma outra razão. O objetivo primário (*primary endpoint*)

foi o Tempo Para Progressão (TTP, na sigla em inglês) da doença, e os resultados apresentados abaixo se basearam na revisão conduzida por um comitê de revisão independente. Uma análise interina pré-especificada foi conduzida com a data de corte de 15 de Novembro de 2005. Esta mostrou um aumento no TTP (representando uma redução de 51% do risco de ter progressão) para pacientes administrados com **Tykerb®** em combinação com capecitabina, comparado a capecitabina em monoterapia (ver Tabela 01).

Tabela 1: Dados-Chave de Eficácia do Estudo de Tykerb®/capecitabina

Resultados de eficácia	Avaliação Independente	
	Tykerb® com capecitabina (N=163)	Monoterapia com capecitabina (N=161)
Tempo Para Progressão		
Progressão ou morte em decorrência do câncer de mama	30%	45%
Tempo Para Progressão mediano (semanas)	36,7	19,1
Hazard ratio, IC 95% (valor p)	0,49 (0,34; 0,71) 0,00008	
Taxa de Resposta Global, IC 95%	22,1% (16,0; 29,2)	14,3% (9,3; 20,7)
Duração de Resposta Mediana (semanas)	35,1	30,7

IC = Intervalo de confiança

Uma análise subsequente foi feita com a data de corte de 03 de Abril de 2006 (a data em que o recrutamento para o estudo foi encerrado). Nesta data, 399 pacientes tinham sido recrutados (198 no braço da combinação e 201 no braço de controle). Uma análise feita pelo comitê de revisão independente confirmou um aumento no TTP para pacientes tratadas com **Tykerb®** em combinação com capecitabina (com uma redução de 43% no risco de progressão da doença), em comparação com a monoterapia com capecitabina (p=0,00013). A mediana no TTP foi 27,2 e 18,6, a resposta global foi 23,8% e 13,9%, a duração de resposta mediana foi 32,1 e 30,6 semanas para **Tykerb®** em combinação com capecitabina e capecitabina em monoterapia, respectivamente.

No grupo de tratamento combinado houve 4 (2%) progressões da doença no sistema nervoso central, em comparação a 13 (6%) progressões observadas no grupo tratado somente com capecitabina, conforme avaliado pelo comitê de revisão independente (ver Efeito do lapatinibe em metástase no SNC, em Resultados de Eficácia).

Na ocasião em que o recrutamento foi encerrado para o estudo (03 de abril de 2006), 399 pacientes foram randomizadas para inclusão no estudo e outros 9 pacientes estavam sendo submetidas à triagem. O tratamento combinado foi oferecido às 9 pacientes em triagem e a todos aqueles que já estavam recebendo monoterapia com capecitabina. No total, 207 pacientes foram designadas para o tratamento combinado e 201 pacientes para a monoterapia com capecitabina.

Um resumo da análise dos dados de sobrevida até 1º de Outubro é exposto na Tabela 2.

Tabela 2. Dados de Sobrevida Global do estudo EGF 100151 (Tykerb®/capecitabina)

	Tykerb® + capecitabina (N=207)	Monoterapia com capecitabina (N=201)
Sobrevida Global		
Morreram	81%	86%
Sobrevida Global Mediana (semanas)	75,0	64,7
Hazard ratio, IC 95% (valor p)	0,87 (0,71; 1,08) 0,210	

IC = intervalo de confiança

Depois que o estudo foi encerrado, 36 pacientes foram transferidas do tratamento com capecitabina para o tratamento com lapatinibe + capecitabina. Dessas pacientes, 26 foram transferidas antes da progressão da doença,

enquanto recebiam a monoterapia com capecitabina. Para isolar o efeito do tratamento em presença de *cross-over*, foi conduzida uma análise de regressão de Cox, considerando o *cross-over* como uma covariada dependente do tempo e o efeito do tratamento. Os resultados dessa análise indicam uma redução clinicamente relevante de 20% no risco de morte, com um *Hazard ratio* de 0.80 [intervalo de confiança (IC) de 95%: 0,64; 0,99; p=0,043].

Um Estudo de Fase III randomizado (EGF111438) (N=540) comparou o efeito de lapatinibe em combinação com capecitabina em relação à trastuzumabe em combinação com capecitabina na incidência de SNC como local da primeira recidiva em mulheres com câncer de mama metastático com superexpressão do HER2. As pacientes foram randomizadas para receber lapatinibe 1250 mg uma vez ao dia (de forma contínua) mais capecitabina (2000 mg/m²/dia nos dias 1-14 a cada 21 dias) ou trastuzumabe (dose de ataque de 8 mg/kg seguida por infusões de 6 mg/kg a cada 3 semanas) mais capecitabina (2500 mg/m²/dia, dias 1-14, a cada 21 dias). A randomização foi estratificada por tratamento anterior com trastuzumabe e número de tratamentos anteriores para doença metastática (nenhum *versus* ≥1ª linha). O estudo foi interrompido quando uma análise interina pré-planejada (N=475) revelou eficácia superior do braço de trastuzumabe mais capecitabina e baixa incidência de eventos do SNC.

A análise final confirmou que os resultados do desfecho primário foram inconclusivos devido ao baixo número de eventos de SNC [8 pacientes (3,2%) no braço de lapatinibe mais capecitabina apresentaram metástase no SNC como local da primeira progressão em comparação a 12 pacientes (4,8%) no braço de trastuzumabe mais capecitabina] (ver Efeito do lapatinibe em metástase no SNC, em Resultados de Eficácia). Os resultados finais da sobrevida livre de progressão e sobrevida global são apresentados na tabela 3. A análise final confirmou a eficácia superior do braço de trastuzumabe mais capecitabina.

Tabela 3 Análise da Sobrevida Livre de Progressão (PFS) e Sobrevida Global (OS) Avaliadas pelo Investigador no Estudo EGF111438

	PFS Avaliada pelo Investigador		Sobrevida Global	
	lapatinibe + capecitabina	trastuzumabe + capecitabina	lapatinibe + capecitabina	trastuzumabe + capecitabina
Todos os pacientes				
N	271	269	271	269
Número (%) com Evento ¹	59%	50%	26%	22%
Estimativa de Kaplan-Meier, meses ^a				
Mediana (IC de 95%)	6,6 (5,7, 8,1)	8,0 (6,1, 8,9)	22,7 (19,5, -)	27,3 (23,7, -)
Razão de risco estratificada ^b				
HR (IC de 95%)	1,30 (1,04, 1,64)		1,34 (0,95, 1,90)	
valor p	0,021		0,095	
Pacientes que receberam trastuzumabe anteriormente				
N	167	159	167	159
Número (%) com Evento ¹	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Mediana (IC de 95%)	6,6 (5,7, 8,3)	6,1 (5,7, 8,0)	22,7 (20,1,-)	27,3 (22,5, 33,6)
HR (IC de 95%)	1,13 (0,85, 1,50)		1,18 (0,76, 1,83)	
Pacientes que não receberam trastuzumabe anteriormente				
N	104	110	104	110
Número (%) com Evento ¹	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Mediana (IC de 95%)	6,3 (5,6, 8,1)	10,9 (8,3, 15,0)	NE ² (14,6, -)	NE ² (21,6, -)
HR (IC de 95%)	1,70 (1,15, 2,50)		1,67 (0,94, 2,96)	

IC = Intervalo de confiança

a. PFS foi definida como o tempo desde a randomização até a data mais antiga de progressão da doença ou óbito devido a qualquer causa ou até a data de censura.

b. Estimativa de Pike da taxa de risco do tratamento, > 1 indica um risco mais elevado para Lapatinibe mais capecitabina em comparação a Trastuzumabe mais capecitabina.

1. Evento PFS é Progressão ou Óbito e evento OS é óbito devido a qualquer causa.

2. NE=Mediana não foi alcançada.

Efeito do lapatinibe em metástase no SNC

Em termos de resposta objetiva, a monoterapia com lapatinibe demonstrou atividade mínima no tratamento de metástases no SNC bem estabelecidas.

Lapatinibe não é recomendado para a prevenção de metástases no SNC.

1. A Phase III, Randomized, Open-Label, Multicenter Study Comparing GW572016 and Capecitabine (Xeloda) versus Capecitabine in Women with Refractory Advanced or Metastatic Breast Cancer. Study EGF100151. Report UM2004/00001/00.

Tratamento combinado com Tykerb® e trastuzumabe

A eficácia e a segurança de **Tykerb®** em combinação com trastuzumabe em câncer de mama metastático foram avaliadas em um estudo randomizado. As pacientes elegíveis eram mulheres com câncer de mama metastático em estágio IV, com amplificação do gene ErbB2 (ou com superexpressão de proteína), que haviam sido expostas a tratamento com antraciclinas ou taxanos. Além disso, de acordo com o protocolo, os investigadores deviam atestar que as pacientes mostraram progressão no esquema de tratamento mais recente contendo trastuzumabe em condições metastáticas. O número mediano de esquemas de tratamento anteriores contendo trastuzumabe em condições de metástase foi três. As pacientes foram randomizadas para receber **Tykerb®** 1000 mg por via oral uma vez ao dia com trastuzumabe 4 mg/kg, administrado como uma dose de ataque intravenosa (IV), seguida de 2 mg/kg IV semanalmente (N=148), ou **Tykerb®** 1500 mg por via oral uma vez ao dia (N=148). As pacientes que tiveram progressão objetiva da doença após receber tratamento por pelo menos 4 semanas com **Tykerb®** como monoterapia eram elegíveis para passar para o tratamento combinado. Das 148 pacientes que foram tratadas com a monoterapia, 77 (52%) escolheram, na ocasião da progressão da doença, receber o tratamento combinado.

O objetivo primário desse estudo foi avaliar e comparar a Sobrevida Livre de Progressão (PFS) em pacientes com câncer de mama metastático tratadas com **Tykerb®** e trastuzumabe, em comparação com a monoterapia com **Tykerb®**. Outros objetivos secundários foram avaliar e comparar os dois grupos de tratamento com relação à Sobrevida Global (OS), à Taxa de Resposta Tumoral Global (ORR), à Taxa Benefício Clínico (CBR) e ao Tempo Para Resposta.

A média de idade foi de 51 anos, e 13% das pacientes tinham 65 anos ou mais. Noventa e quatro por cento (94%) das pacientes eram brancas. A maioria das pacientes nos dois grupos de tratamento tinha doença visceral [215 (73%) pacientes, no total]. Além disso, metade das pacientes na população do estudo mostrava receptor de estrogênio negativo e receptor de progesterona negativo [150 (51%) pacientes, no total]. Um resumo dos pontos de avaliação de eficácia é apresentado na Tabela 4, e os dados de sobrevida total são apresentados na Tabela 5. Resultados da análise de subgrupos com base no fator de estratificação pré-definido (status do receptor hormonal) são também apresentados na Tabela 06.

Tabela 4: Dados de eficácia

	Tykerb® com trastuzumabe (N=148)	Tykerb® em monoterapia (N=148)
PFS mediana ¹ , semanas (IC 95%)	12,0 (8,1; 16,0)	8,1 (7,6; 9,0)
Hazard ratio (IC 95%)	0,73 (0,57; 0,93)	
Valor p	0,008	
Taxa de Resposta (%) (IC 95%)	10,3 (5,9; 16,4)	6,9 (3,4; 12,3)

PFS = Sobrevida Livre de Progressão; IC = intervalo de confiança.

¹Estimativa Kaplan-Meier.

Tabela 5: Dados de Sobrevida Global

	Tykerb® com trastuzumabe (N=148)	Tykerb® em monoterapia (N=148)
Morreram	105	113
Sobrevida Global mediana (meses) ¹ (IC 95%)	14,0 (11,9; 17,2)	9,5 (7,6; 12,0)
Hazard ratio, IC 95%	0,74 (0,57; 0,97) 0,026	

IC = Intervalo de confiança

Tabela 6. Resumo de PFS e OS no subgrupo com status de receptor hormonal negativo (lapatinibe mais trastuzumabe)

	lapatinibe mais trastuzumabe (N=75)	lapatinibe isolado (N=75)	HR (IC de 95%)

PFS	15,4 semanas (8,4, 16,9)	8,2 semanas (7,4, 9,3)	0,73 (0,52, 1,03)
OS	17,2 meses (13,9, 19,2)	8,9 meses (6,7, 11,8)	0,62 (0,42, 0,90)

Tratamento combinado com Tykerb® e letrozol

Tykerb® foi estudado em combinação com letrozol para o tratamento de câncer de mama avançado ou metastático em mulheres pós-menopáusicas positivas para receptores de hormônios (positivas para receptores de estrogênio [ER] e/ou positivas para receptores de progesterona [PgR]).

O estudo EGF30008 foi um estudo randomizado, duplo-cego e controlado em pacientes com câncer de mama (CM) localmente avançado ou metastático positivo para receptores de hormônios (RH+), que não haviam recebido tratamento sistêmico anterior para a doença metastática. Mil duzentas e oitenta e seis pacientes foram randomizadas para receber letrozol 2,5 mg uma vez ao dia combinado a **Tykerb®** 1500 mg uma vez ao dia, ou letrozol com placebo. A randomização foi estratificada por locais da doença e terapia adjuvante antiestrogênio anterior. O status do receptor HER2 foi determinado de maneira retrospectiva por testes conduzidos em laboratório central. De todas as pacientes randomizadas para tratamento, 219 tinham tumores que apresentavam superexpressão do receptor HER2 (a população positiva para HER2), que foi a população primária previamente especificada para a análise da eficácia.

Na população positiva para HER2, a Sobrevida Livre de Progressão da doença determinada pelo investigador foi significativamente mais alta com letrozol combinado com **Tykerb®** do que com letrozol combinado com placebo (ver Tabela 7).

Tabela 7: Dados da Sobrevida Livre de Progressão do Estudo EGF30008 (Tykerb®/letrozol) somente na população HER2-positiva

	População HER2 +ve	
	N = 111	N = 108
	Tykerb® 1500 mg/dia com letrozol 2,5 mg/dia	Monoterapia com letrozol 2,5 mg/dia + placebo
PFS mediana, semanas (IC 95%)	35,4 (24,1; 39,4)	13,0 (12,0; 23,7)
Hazard ratio	0,71 (0,53; 0,96)	
Valor p	0,019	

IC = Intervalo de Confiança

O benefício de **Tykerb®** com letrozol na Sobrevida Livre de Progressão da doença na população positiva para HER2 foi confirmado em uma análise de regressão de Cox previamente planejada (HR=0,65 [IC 95%: 0,47; 0,89]; $p=0,008$). Além do benefício da Sobrevida Livre de Progressão da doença observado na população positiva para HER2, o tratamento combinado com **Tykerb®** e letrozol proporcionou uma melhora no Objetivo de Taxa de Resposta, em comparação com a monoterapia com letrozol (27,9% e 14,8%, respectivamente) e na Taxa de Benefício Clínico (47,7% e 28,7%, respectivamente). No momento da análise final da Sobrevida Livre de Progressão (com período de acompanhamento médio de 2,64 anos), os dados de Sobrevida Global não eram maduros e não houve diferença significativa entre os grupos de tratamento na população HER2-positiva. Isto não alterou com o acompanhamento adicional (tempo médio de acompanhamento de > 7,5 anos; Tabela 8).

Tabela 8: Dados de Sobrevida Global (lapatinibe com letrozol) somente na população HER2-positiva

	lapatinibe 1500 mg/dia + letrozol 2.5 mg/dia	letrozol 2.5 mg /dia + placebo
Sobrevida Global	N = 111	N = 108
Análise da Sobrevida Global pré-planejada (conduzida no momento da Sobrevida Livre de Progressão Final, 03 de Junho de 2008)		
Acompanhamento Médio (anos)	2.64	2.64
Óbitos	50 (45%)	54 (50%)
Hazard Ratio ^a , IC 95%	0.77 (0.52, 1.14)	
valor de p ^b	0.185	
Análise Final da Sobrevida Global (análise <i>post-hoc</i> , 07 de Agosto de 2013)		

Acompanhamento Médio (anos)	7.78	7.55
Óbitos	86 (77%)	78 (72%)
Hazard Ratio, IC 95% valor de p	0.97 (0.07,1.33) 0.848	

Os valores medianos da análise de Kaplan -Meier; HR e valor de p a partir de modelos de regressão de Cox ajustados para fatores prognósticos importantes.

^a: Estimativa do Hazard Ratio do tratamento, onde < 1 indica um risco mais baixo com letrozol 2,5 mg + lapatinibe 1500 mg em comparação com o letrozol 2,5 mg + placebo.

^b: valor de p do modelo de regressão de Cox estratificado por local da doença e terapia adjuvante antes na triagem.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de Ação

O lapatinibe é um novo inibidor da quinase 4-anilinoquinazolina. Tem mecanismo de ação peculiar, pois representa um inibidor potente, reversível e seletivo dos domínios da tirosina quinase dos receptores EGFR (ErbB1) e de HER2/neu (ErbB2) (valores K_i^{app} estimados de 3nM e 13nM respectivamente), com dissociação lenta desses receptores (meia-vida igual ou superior a 300 minutos). Demonstrou-se que esse índice de dissociação é mais lento que os de outros inibidores da quinase 4-anilinoquinazolina estudados. O lapatinibe inibe, *in vitro* e em vários modelos animais, o crescimento de células tumorais orientado pelos receptores ErbB.

Além de sua atividade como agente único, demonstrou-se um efeito adicional em estudo *in vitro* quando lapatinibe e 5-FU (o metabólito ativo da capecitabina) foram usados em combinação nas quatro linhagens de células tumorais testadas. O significado clínico desses dados *in vitro* ainda é desconhecido.

A combinação de lapatinibe e trastuzumabe pode oferecer mecanismos de ação complementares, bem como e possíveis mecanismos de resistência que não se sobrepõem. Os efeitos de inibição de crescimento demonstrados pelo lapatinibe foram avaliados em linhagens celulares pré-condicionadas com trastuzumabe. O lapatinibe demonstrou atividade significativa *in vitro* contra linhagens celulares de câncer de mama com amplificação de HER2 selecionadas para crescimento de longo prazo em meio que continha trastuzumabe e mostrou sinergia em combinação com trastuzumabe nessas linhagens celulares. Essas descobertas sugerem ausência de resistência cruzada entre esses dois agentes específicos para HER2/neu (ErbB2).

Células de câncer de mama sensíveis a hormônios (positivas para receptores de estrogênio [ER] e/ou positivas para receptores de progesterona [PgR]) que coexpressam ErbB2 tendem a tornar-se resistentes a tratamentos endócrinos estabelecidos. As células de câncer de mama sensíveis a hormônios que inicialmente não contêm ErbB1 e ErbB2 regularão para cima esses receptores à medida que o tumor se tornar resistente ao tratamento endócrino. Estudos randomizados em câncer de mama metastático sensível a hormônios indicam que um inibidor de tirosina quinase de ErbB1 ou ErbB2 potencialmente aumenta a eficácia clínica, quando acrescentado ao tratamento endócrino.

Efeitos Farmacodinâmicos

Eletrofisiologia cardíaca

Prolongamento QT

Estudo EGF114271: O efeito de lapatinibe no intervalo QT foi avaliado em um estudo único, controlado com placebo, com sequência única (tratamento com placebo e substância ativa) e com *cross-over* em pacientes com tumor sólido avançado (n=58). Durante o período de quatro dias de tratamento, três doses de placebo combinadas foram administradas com 12 horas de intervalo na manhã e na noite do dia 01 e na manhã do dia 02. Estas doses foram seguidas por três doses de lapatinibe 2000 mg administradas do mesmo modo. Foram realizadas medições, incluindo ECGs e amostras farmacocinéticas na linha de base e nos mesmos momentos no dia 02 e no dia 04.

Na população avaliável (n=37), a média máxima do prolongamento do intervalo QT corrigido pelo método de Fridericia ($\Delta\Delta QTcF$) (IC de 90%) de 8.75 ms (4,08; 13,42) foi observada 10 horas após a ingestão da terceira dose de lapatinibe de 2000 mg. O $\Delta\Delta QTcF$ excedeu o limiar de 5 ms e o limite superior ICs de 90% excedeu o limiar de 10 ms em múltiplos pontos. Os resultados para a população farmacodinâmica (n=52) foi consistente com aqueles da população avaliável [$\Delta\Delta QTcF$ máximo (IC de 90%) de 7,91 ms (4,13; 11,68)] observado 10 horas após a ingestão da terceira dose de lapatinibe. A análise da farmacocinética/farmacodinâmica confirmou a presença de uma relação positiva entre a concentração plasmática de lapatinibe a $\Delta\Delta QTcF$.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral do lapatinibe, a absorção é incompleta e variável (coeficiente de variação de aproximadamente 50% a 100% da área sob a curva (AUC, na sigla em inglês). As concentrações séricas aparecem

após intervalo médio de 0,25 hora (faixa de 0 a 1,5 hora). As concentrações máximas no plasma ($C_{\text{máx}}$) são atingidas cerca de 4 horas após a administração. A dosagem diária de 1.250 mg produz média geométrica estável (intervalo de confiança de 95%) dos valores de $C_{\text{máx}}$ de 2,43 (de 1,57 a 3,77) $\mu\text{g/mL}$ e dos valores de AUC de 36,2 (de 23,4 a 56,0) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$.

A exposição sistêmica ao lapatinibe aumenta quando a substância é administrada às refeições (ver Posologia e Modo de usar e Interações Medicamentosas). Os valores de AUC são cerca de três a quatro vezes mais altos ($C_{\text{máx}}$ aproximadamente 2,5 a 3 vezes mais alta) quando o medicamento é administrado com refeições de baixo teor de gordura (5% [500 calorias]) ou de alto teor (50% [1.000 calorias]) respectivamente.

Distribuição

O lapatinibe apresenta forte ligação (superior a 99%) com a albumina e com a glicoproteína ácida alfa₁. Estudos *in vitro* indicam que ele representa um substrato para as proteínas transportadoras BCRP (ABCG1) e a glicoproteína P (ABCB1). O lapatinibe também demonstrou inibir a Pgp (IC_{50} 2.3 $\mu\text{g/mL}$), BCRP (IC_{50} 0.014 $\mu\text{g/mL}$), assim como o transportador de captação hepática OATP1B1 (IC_{50} 2.3 $\mu\text{g/mL}$), *in vitro*, em concentrações clinicamente relevantes. O significado clínico desses efeitos sobre a farmacocinética de outros medicamentos ou sobre a atividade farmacológica de outros agentes antineoplásicos ainda é desconhecido. O lapatinibe não inibe significativamente o transportador renal OAT ou OCT (valores de IC_{50} *in vitro* foram maiores ou igual a 6.9 $\mu\text{g/mL}$).

Metabolismo

O lapatinibe sofre metabolismo extenso, principalmente pelas enzimas CYP3A4 e CYP3A5, com contribuições menores de CYP2C19 e CYP2C8, para vários metabólitos oxidados, nenhum dos quais é responsável por mais de 14% da dose recuperada nas fezes nem por mais de 10% da concentração da substância no plasma.

O lapatinibe inibe a ação da CYP3A (K_i de 0,6 a 2,3 $\mu\text{g/mL}$) e da CYP2C8 (0,3 $\mu\text{g/mL}$) *in vitro* em concentrações clinicamente relevantes. Não demonstrou ação inibidora significativa das enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6, existentes em microsossomos do fígado humano, nem das enzimas UGT (os valores de IC_{50} *in vitro* se mostraram iguais ou superiores a 6,9 $\mu\text{g/mL}$).

Eliminação

A meia-vida do lapatinibe medida após doses únicas aumenta conforme a elevação das doses. Entretanto, a dosagem diária de lapatinibe resulta em um estado de equilíbrio dentro de seis a sete dias, o que indica meia-vida efetiva de 24 horas. O lapatinibe é eliminado predominantemente por meio do metabolismo efetuado pela enzima CYP3A4/5. A via primária de eliminação do lapatinibe e seus metabólitos são as fezes, e menos de 2% da dose (como lapatinibe e metabólitos) é excretada na urina. A recuperação dessa substância nas fezes representa a média de 27% (faixa de 3% a 67%) de uma dose oral do agente.

Populações Especiais

Insuficiência renal

A farmacocinética do lapatinibe não foi estudada especificamente em pacientes com disfunção renal nem nos que se submetem a hemodiálise. Entretanto, é pouco provável que a disfunção renal afete a farmacocinética do lapatinibe, uma vez que menos de 2% da dose administrada (como lapatinibe inalterado e metabólitos) é eliminada pelos rins.

Insuficiência hepática

A farmacocinética do lapatinibe foi examinada em pacientes com disfunção hepática moderada (n=8) ou grave (n=4) e em oito pacientes sadios de controle. A exposição sistêmica (AUC) ao lapatinibe após uma única dose oral de 100 mg aumentou cerca de 56% e 85%, respectivamente, em pacientes com insuficiência hepática moderada e grave. Portanto, a administração de **Tykerb**[®] a pacientes com disfunção hepática deve ser feita com cautela devido ao aumento da exposição ao fármaco. O médico deve reduzir a dose para pacientes com insuficiência hepática grave preexistente. Caso se desenvolva hepatotoxicidade grave durante o tratamento, **Tykerb**[®] deve ser descontinuado e os pacientes não mais receberão o fármaco (ver Posologia e Modo de Usar e Advertências e Precauções).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Tykerb[®] é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da formulação (ver Reações Adversas).

Categoria D de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Toxicidade cardíaca: **Tykerb**[®] associa-se a redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) (ver Reações Adversas). Dessa forma, este medicamento deve ser administrado com cautela a pacientes que apresentem condições clínicas que possam prejudicar a função do ventrículo esquerdo. A FEVE deve ser avaliada em todos os pacientes antes de iniciar o tratamento com **Tykerb**[®] para assegurar que esteja dentro dos limites normais. A FEVE deve ser continuamente avaliada durante o uso de **Tykerb**[®] para assegurar que não caia a níveis inaceitáveis (ver Atraso e redução de dose e Reações cardíacas, em Posologia e Modo de Usar, e Estudos Clínicos, em Resultados de Eficácia).

Em estudos conduzidos durante o programa de desenvolvimento clínico para **Tykerb**[®], eventos cardíacos, incluindo reduções da FEVE, foram relatados em aproximadamente 1% das pacientes. Reduções sintomáticas da FEVE foram observadas em aproximadamente 0,3% das pacientes tratadas com **Tykerb**[®]. No entanto, quando **Tykerb**[®] foi administrado em combinação com trastuzumabe em condições de metástase, a incidência de eventos cardíacos, incluindo reduções da FEVE, foi mais alta (7%), quando comparada ao grupo tratado com **Tykerb**[®] como monoterapia (2%) no estudo principal. Os eventos cardíacos observados nesse estudo mostraram natureza e gravidade comparáveis àquelas observadas anteriormente com **Tykerb**[®].

Uma elevação do intervalo QTc, concentração-dependente, foi observada em um estudo dedicado, controlado com placebo, com *cross-over* em pacientes com tumor sólido avançado. Devem ser tomadas precauções se **Tykerb**[®] for administrado a pacientes que tenham ou possam desenvolver prolongamento do intervalo QTc. Isso pode incluir pacientes com hipocalcemia ou hipomagnesemia, síndrome congênita do QT longo e pacientes administrando antiarrítmicos ou outros medicamentos que podem causar prolongamento do intervalo QT. Hipocalcemia, hipocalcemia e hipomagnesemia devem ser tratados antes do início do tratamento com **Tykerb**[®].

Doença pulmonar intersticial e pneumonite: **Tykerb**[®] associa-se também com doença pulmonar intersticial e pneumonite (ver Reações Adversas). As pacientes devem ser monitorizadas para detecção de sintomas pulmonares indicativos de doença pulmonar intersticial e pneumonite (ver Posologia e Modo de Usar).

Hepatotoxicidade: Observou-se hepatotoxicidade (ALT ou AST >3 vezes o limite superior da faixa normal e bilirrubina total >1,5 vez o limite superior da faixa normal) em estudos clínicos (<1% das pacientes) e na prática pós-comercialização. Hepatotoxicidade pode ser grave, e houve relatos de morte, embora a relação com **Tykerb**[®] seja incerta. Hepatotoxicidade pode ocorrer depois de dias a meses após o início do tratamento.

Os testes de função hepática (transaminases, bilirrubina e fosfatase alcalina) devem ser monitorizados antes do início do tratamento, a cada 4 a 6 semanas durante o tratamento e conforme indicação clínica. Se as alterações da função hepática forem graves, deve-se descontinuar permanentemente o tratamento com **Tykerb**[®] (ver Reações Adversas).

Pacientes apresentando os alelos HLA como DQA1*02:01 e DRB*07:01 possuem um maior risco de hepatotoxicidade associada ao uso de **Tykerb**[®]. Em um grande estudo clínico randomizado de **Tykerb**[®] em monoterapia (n=1.194), o risco global de dano hepático grave (ALT > 5 x o limite máximo normal, grau 3 CTCAE NCI) foi 2% (1:50), o risco nos portadores de DQA1*02:01 e DRB*07:01 foi de 8% (1:12) e o risco de não portadores foi de 0,5% (1:200). A presença dos alelos de risco HLA é comum (15 a 25%) em caucasianos, asiáticos, africanos e na população hispânica. No entanto, é baixa (1%) na população japonesa.

Se for necessário administrar **Tykerb**[®] a pacientes com insuficiência hepática grave, recomenda-se a redução da dose. Se houver desenvolvimento de hepatotoxicidade grave durante o tratamento, deve-se descontinuar permanentemente a administração de **Tykerb**[®] (ver Posologia e Modo de Usar; e Populações Especiais, em Propriedades Farmacocinéticas – Características Farmacológicas).

Diarreia: O uso de **Tykerb**[®] tem sido associado à diarreia, incluindo diarreia grave (ver Reações Adversas). Diarreia pode ser grave e casos de óbito foram relatados. A diarreia normalmente ocorre no início do tratamento com **Tykerb**[®] e, em aproximadamente metade desses pacientes a diarreia inicia-se nos primeiros seis dias. Esta dura, geralmente, 4 a 5 dias. A diarreia induzida pelo uso de **Tykerb**[®] é normalmente de baixo grau, com diarreia grave de grau 3 ou 4 CTCAE NCI ocorrendo em <10% e <1% dos pacientes, respectivamente. A identificação e a intervenção precoces são essenciais no tratamento ideal da diarreia. Os pacientes devem ser instruídos a relatar imediatamente qualquer alteração dos padrões intestinais. Recomenda-se o tratamento imediato da diarreia com agentes antidiarreicos, como loperamida, depois da primeira evacuação sem formação de bolo fecal. O tratamento imediato dessa reação com antidiarreicos, como loperamida, após a primeira alteração nas fezes é recomendado. Quadros graves de diarreia podem exigir a administração oral ou intravenosa de fluidos e eletrólitos, uso de antibióticos como fluoroquinolona (especialmente se a diarreia persistir por mais de 24 horas, com febre ou

neutropenia grau 3 ou 4) ou interrupção ou descontinuação de **Tykerb**[®] (ver Atraso e Redução de dose e Outras toxicidades, em Posologia e Modo de Usar).

Reações cutâneas graves

Reações cutâneas graves foram relatadas com o uso de **Tykerb**[®]. Em caso de suspeita de eritema multiforme ou reações de risco à vida, como Síndrome de Stevens-Johnson ou Necrólise Epidermal Tóxica (*rash* cutâneo progressivo com bolha ou lesão mucosa frequente), o tratamento com **Tykerb**[®] deve ser descontinuado (ver Posologia e Modo de Usar).

Tratamento concomitante com inibidores ou indutores de CYP3A4: Administração concomitante de inibidores ou indutores de CYP3A4 requer cautela devido ao risco de aumento ou de redução da exposição ao **Tykerb**[®], respectivamente (ver Interações Medicamentosas).

Populações especiais

Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)

A segurança e a eficácia de **Tykerb**[®] em pacientes pediátricos ainda não foram devidamente estabelecidas.

Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

Existem dados limitados sobre o uso de **Tykerb**[®] em pacientes com 65 anos ou mais (ver Posologia e Modo de Usar).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não há estudos sobre o efeito de **Tykerb**[®] na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Não se pode estimar nenhum efeito prejudicial sobre essas habilidades com base na farmacologia de **Tykerb**[®]. O médico deve levar em conta a condição clínica do paciente e o perfil de reações adversas de **Tykerb**[®] ao considerar a necessidade do paciente de executar tarefas que exijam habilidades motoras, cognitivas ou de tomada de decisão.

Farmacologia de segurança

Nenhum efeito neurológico, respiratório ou cardiovascular foi identificado em um painel de estudos farmacológicos *in vitro* ou em estudos em animais *in vivo* com lapatinibe.

Toxicidade de dose repetida

O lapatinibe foi avaliado em estudos de toxicidade de dose repetida por até 6 meses em ratos e até 9 meses em cachorros. Os efeitos principais relacionados ao tratamento foram inflamação e atrofia da pele e estruturas anexiais, degeneração e inflamação do trato gastrointestinal e órgãos digestivos acessórios (incluindo fígado), glândula mamária e próstata. Os efeitos foram observados em doses ≥ 60 mg/kg/dia em ratos e ≥ 40 mg/jg/dia em cachorros. O NOAEL em ratos machos e fêmeas foi 60 mg/kg/dia e 10 mg/kg/dia, respectivamente, com AUC estimada de 24,7 microgramas.h/mL e 25,1 microgramas.h/mL, respectivamente. O NOAEL em cachorros machos e fêmeas foi 10 mg/kg/dia com AUC estimada de 5,4 microgramas.h/mL e 8,2 microgramas.h/mL, respectivamente. A exposição sistêmica correspondente nesses níveis de doses foram 0,5 e 0,6 vezes a exposição clínica humana para ratos machos e fêmeas, respectivamente, e 0,1 e 0,2 vezes a exposição clínica humana para cachorros machos e fêmeas, respectivamente.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Em estudos de carcinogenicidade oral com lapatinibe, lesões cutâneas graves foram observadas com as doses mais altas testadas (150 e 300 mg/kg/dia em camundongos macho e 300 mg/kg/dia em camundongos fêmea, e 500 mg/kg/dia em ratos macho e 300 mg/kg/dia em ratos fêmea). Comparado às doses em humanos 1250 mg de **Tykerb**[®] e 2000 mg/m² de capecitabina, estas doses produziram exposições com base na AUC até 1,7 vezes maior em camundongos e ratos do sexo masculino, e até 12 vezes maior em ratas. Não houve evidência de carcinogenicidade em ratos. Nestes, um aumento na incidência de hemangioma benigno dos linfonodos mesentéricos, ocorreu em machos que receberam 120 mg/kg/dia e fêmeas que receberam 180 mg/kg/dia, mas foi dentro do controle histórico da escala de fundo. Houve também um aumento de infartos e necrose papilar renal em ratos fêmeas com doses ≥ 60 mg/kg/dia e 180 mg/kg/dia, respectivamente (aproximadamente 5,8 a 8,2 vezes a exposição clínica em humanos recebendo 1250 mg de lapatinibe e 2000 mg/m² de capecitabina, respectivamente. A relevância desses achados renais em humanos é incerta.

Mutagenicidade e reprodução

Não houve nenhum efeito sobre a função gonadal, o acasalamento ou a fertilidade em machos ou fêmeas de ratos em doses até 120 mg/kg/dia (fêmeas) e até 180 mg/kg/dia (machos) (6,4 e 2,3 vezes a exposição clínica prevista

em seres humanos tratados com 1250 mg de lapatinibe e 2000 mg/m² de capecitabina, respectivamente). O efeito sobre a fertilidade humana é desconhecido.

O lapatinibe não foi clastogênico nem mutagênico em uma bateria de ensaios, incluindo o ensaio de aberrações cromossômicas em hamsters chineses, o ensaio de Ames, o ensaio de aberrações cromossômicas em linfócitos periféricos humanos e um ensaio de aberrações cromossômicas em medula óssea de ratos *in vivo*.

Gravidez, lactação e potencial reprodutivo em homens e mulheres

Gravidez

Resumo do risco

Não existem dados suficientes em mulheres grávidas expostas ao lapatinibe para avaliar os riscos. Mulheres grávidas devem ser aconselhadas do risco potencial para o feto e **Tykerb**[®] deve ser usado durante a gravidez somente se os benefícios esperados para os pacientes justificarem o risco potencial ao feto.

Tykerb[®] não se mostrou teratogênico quando estudado em fêmeas grávidas de ratos e coelhos, mas causou anormalidades menores com doses consideradas tóxicas para as mães (veja Dados animais).

Dados animais

Em estudos de desenvolvimento embrionário, ratas e coelhas, animais grávidas, receberam doses orais de 30, 60 e 120 mg/kg/dia durante a organogênese.

Não foram observados efeitos teratogênicos, no entanto, anomalias menores (do lado esquerdo da artéria umbilical, costela cervical e ossificação precoce) ocorreram em ratas na dose tóxica materna de 120 mg/kg/dia (aproximadamente 6,4 vezes a exposição clínica humana com base na AUC após uma dose de 1250 mg de lapatinibe e mais capecitabina).

Em coelhas, o lapatinibe foi associado com toxicidade materna em 60 e 120 mg/kg/dia (aproximadamente 0,07 e 0,2 vezes a exposição clínica humana, respectivamente, com base na AUC após uma dose 1250 mg de lapatinibe e mais capecitabina) e de abortos a 120 mg/kg/dia. A toxicidade materna foi associada com a diminuição do peso corporal fetal, e variações esqueléticas menores.

Em um estudo do desenvolvimento pré e pós-natal, ratas receberam doses orais de 20, 60 e 120 mg/kg/dia da gestação até o desmame. A dose de 60 e 120 mg/kg/dia (aproximadamente 3,3 vezes e 6,4 vezes a exposição clínica humana, respectivamente, com base na AUC após uma dose de 1250 mg de lapatinibe e mais capecitabina) levaram a uma diminuição na sobrevivência pós-natal F1 (91% e 34% dos filhotes morreram no quarto dia após o nascimento, com as doses de 60 e 120 mg/kg/dia, respectivamente). A maior dose que não teve efeito para este estudo foi de 20 mg/kg/dia (aproximadamente igual a exposição humana clínica com base na AUC).

Lactação

Resumo do risco

Não há dados sobre a presença de lapatinibe no leite humano, ou do efeito do lapatinibe no lactente amamentando, ou na produção de leite. Uma vez que muitas substâncias são transferidas no leite humano e em virtude do potencial do lapatinibe de causar reações adversas graves em crianças na fase da amamentação, aconselha-se que a mulher não amamente durante o tratamento com **Tykerb**[®] ou por pelo menos 5 dias após a última dose.

Mulheres e homens com potencial reprodutivo

Com base nos achados em estudos com animais, o lapatinibe pode causar dano fetal. Mulheres com potencial reprodutivo devem ser aconselhadas a usar contracepção efetiva (métodos que resultam em menos de 1% de taxas de gravidez) durante o tratamento com **Tykerb**[®] ou por pelo menos 5 dias após a última dose.

Infertilidade

O efeito de lapatinibe na fertilidade humana é desconhecido. Não existem efeitos sobre a função gonadal de ratos, acasalamento ou fertilidade em doses até 120 mg/kg/dia em fêmeas e 180 mg/kg/dia em machos (aproximadamente 6,4 vezes e 2,6 vezes a exposição clínica humana esperada com base na AUC após uma dose de 1250 mg de lapatinibe mais capecitabina).

No entanto, quando ratas fêmeas recebem doses orais de lapatinibe durante a amamentação e os primeiros 6 dias de gestação, uma diminuição significativa na sobrevivência dos fetos é observada com doses de 120 mg/kg/dia e no peso corporal fetal com doses de 60 mg/kg/dia (aproximadamente 6,4 vezes e 3,3 vezes a exposição clínica humana esperada, respectivamente, com base na AUC após uma dose de 1250 mg de lapatinibe mais capecitabina).

Categoria D de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O lapatinibe é metabolizado principalmente pela enzima CYP3A (ver Propriedades Farmacocinéticas - Metabolismo, em Características Farmacológicas). Assim sendo, os inibidores e os indutores dessa enzima podem alterar a farmacocinética do lapatinibe.

Interações com inibidores de CYP3A4

Em voluntários sadios tratados com cetoconazol, um inibidor de CYP3A4, na dosagem de 200 mg (duas doses diárias) durante 7 dias, a exposição sistêmica ao lapatinibe aumentou cerca de 3,6 vezes e a meia-vida cerca de 1,7 vez.

A administração concomitante de **Tykerb**[®] com inibidores de CYP3A4 conhecidos (como eritromicina, telitromicina, cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, suco de toranja [*grapefruit*], ritonavir, saquinavir, cisaprida, verapamil, pimozida, nefazodona, ciclosporina) requer cautela; a resposta clínica e os eventos adversos devem ser cuidadosamente monitorados (ver Advertências e Precauções).

Se as pacientes tiverem de receber em coadministração um inibidor potente de CYP3A4, deve-se avaliar a necessidade de reduzir a dose de **Tykerb**[®] para 500 mg/dia. Com base em estudos de farmacocinética, prevê-se que essa redução da dose do lapatinibe ajuste a AUC do fármaco à faixa observada sem inibidores. No entanto, não há nenhum dado clínico desse ajuste de dose em pacientes tratadas com inibidores potentes de CYP3A4. Em caso de descontinuação do inibidor potente, deve-se observar um período de *washout* de aproximadamente 1 semana antes que a dose de **Tykerb**[®] seja aumentada até a dose indicada.

Interações com indutores de CYP3A4

Em voluntários sadios recebendo carbamazepina, um indutor de CYP3A4, nas dosagens de 100 mg (duas doses diárias) durante 3 dias e de 200 mg (duas doses diárias) por 17 dias, a exposição sistêmica ao lapatinibe diminuiu cerca de 72%.

A coadministração de **Tykerb**[®] e de indutores conhecidos de CYP3A4 (como rifampicina, rifabutina, fenitoína, carbamazepina ou *Hypericum perforatum* [Erva de São João]) requer cautela; controlando-se cuidadosamente a resposta clínica e as reações adversas (ver Advertências e Precauções).

Se as pacientes tiverem de receber em coadministração um indutor potente de CYP3A4, o médico deve avaliar a necessidade de titulação da dose de **Tykerb**[®] gradativamente, de 1.250 mg/dia a 4.500 mg/dia ou de 1500mg/dia a 5500mg/dia, levando-se em conta a tolerabilidade. Com base em estudos de farmacocinética, prevê-se que essa dose de **Tykerb**[®] ajuste a AUC do fármaco à faixa observada sem indutores. No entanto, não há nenhum dado clínico desse ajuste de dose em pacientes tratados com indutores potentes de CYP3A4. Em caso de descontinuação do indutor potente, deve-se reduzir a dose do lapatinibe durante aproximadamente 2 semanas até atingir a dose indicada.

Medicamentos que afetam o pH gástrico

O pré-tratamento com um inibidor da bomba de prótons (esomeprazol) diminuiu a exposição ao lapatinibe em 27% em média (faixa: 6% a 49%). Esse efeito se reduz com o avanço da idade, aproximadamente dos 40 aos 60 anos. Portanto, cautela é necessária quando se usa **Tykerb**[®] em pacientes pré-tratados com inibidores da bomba de prótons.

Efeitos de **Tykerb**[®] em outros medicamentos

O lapatinibe inibe as enzimas CYP3A4 e *in vitro* em concentrações clinicamente relevantes. A coadministração de **Tykerb**[®] com midazolam oral resultou em um aumento aproximado de 45% na área sob a curva (AUC, na sigla em inglês) de midazolam. Não houve aumento clínico significativo na AUC de midazolam, quando este foi administrado por via intravenosa. Portanto, a co-administração de **Tykerb**[®] com medicamentos orais com janelas terapêuticas estreitas que sejam substratos dessas enzimas requer cautela (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

O lapatinibe inibe a enzima CYP2C8 *in vitro* em concentrações clinicamente relevantes. Portanto, a coadministração de **Tykerb**[®] com medicamentos que sejam substratos da enzima CYP2C8 e que possuam janelas terapêuticas estreitas, como cisaprida, pimozida e quinidina (substratos da CYP3A4) e repaglinida (substrato da CYP2C8) requer cautela (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

Uma vez que lapatinibe inibe a enzima CYP2C8 e/ou a glicoproteína P (Pgp), a administração concomitante de **Tykerb**[®] com paclitaxel intravenoso aumentou em 23% a exposição do último. Durante os estudos clínicos houve um aumento na incidência e gravidade de diarreia e neutropenia para esta combinação. Portanto, a administração concomitante de **Tykerb**[®] com paclitaxel deve ser feita com cautela.

A administração concomitante de **Tykerb**[®] com docetaxel intravenoso não afetou significativamente a AUC ou C_{máx} de ambas as substâncias. Entretanto, houve aumento na ocorrência de neutropenia docetaxel-induzida.

A administração concomitante de **Tykerb**[®] com irinotecano (quando administrado como parte do regime quimioterápico FOLFIRI) resultou em um aumento aproximado de 40% na AUC do metabólito ativo do irinotecano, SN-38. O mecanismo exato dessa interação é desconhecido. Portanto, a administração concomitante de **Tykerb**[®] com irinotecano deve ser feita com cautela.

A administração concomitante de **Tykerb**[®] com capecitabina ou trastuzumabe não alterou significativamente a farmacocinética dessas substâncias (ou os metabólitos da capecitabina) nem do lapatinibe.

Efeito de Tykerb[®] nas proteínas de transporte

O lapatinibe é um substrato das proteínas de transporte Pgp, BCRP (proteína resistente ao câncer de mama). Os inibidores e os indutores dessas proteínas podem, portanto, alterar a exposição e/ou a distribuição do lapatinibe (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

O lapatinibe inibe a proteína de transporte Pgp *in vitro* em concentrações clinicamente relevantes. A administração concomitante de **Tykerb**[®] com digoxina oral resultou em um aumento de 98% na AUC da digoxina. Portanto, a co-administração de **Tykerb**[®] com medicamentos com janelas terapêuticas estreitas que sejam substratos da Pgp (por exemplo, quinidina) requer cautela.

O lapatinibe inibe as proteínas de transporte BCRP e OATP1B1 *in vitro*. A relevância clínica desse efeito não foi avaliada. Não se pode excluir a possibilidade de que o lapatinibe afete a farmacocinética de substratos, de BCRP (como a topotecana, quinidina) e de OATP1B1 (como a rosuvastatina) [ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas].

Interações com alimentos e bebidas

A biodisponibilidade do lapatinibe é afetada pelos alimentos (ver Posologia e Modo de Usar e Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

O suco de toranja (*grapefruit*) pode inibir a CYP3A4 e a Pgp na parede intestinal, assim pode aumentar a biodisponibilidade do lapatinibe e deve, portanto, ser evitado durante o tratamento com **Tykerb**[®] (ver Interações com inibidores de CYP3A4 e Propriedades Farmacocinéticas - Metabolismo, em Características Farmacológicas).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Mantenha o produto na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos / Características organolépticas

Os comprimidos são ovais, biconvexos, revestidos, com um lado plano e o outro estampado com GS XJG.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

Uso oral.

O tratamento com **Tykerb**[®] só deverá ser iniciado por um médico com experiência na administração de substâncias antineoplásicas.

Antes de iniciar o tratamento, deve-se avaliar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) para assegurar que os valores basais dessa fração estejam dentro dos limites normais (ver Advertências e Precauções). A FEVE deve ser monitorizada continuamente durante todo o tratamento com **Tykerb**[®] para assegurar que não ocorra queda abaixo do limite mínimo normal (ver Atraso e Redução de dose e Reações Cardíacas, em Posologia e Modo de Usar).

Tykerb[®] deve ser tomado com o estômago vazio, isto é, pelo menos 1 hora antes ou 1 hora após uma refeição (ver Interações Medicamentosas; e Absorção, em Propriedades Farmacocinéticas – Características Farmacológicas). A dose diária recomendada de **Tykerb**[®] não deve ser dividida.

As doses de **Tykerb**[®] perdidas não devem ser substituídas, retomando-se a dosagem na próxima tomada diária programada (ver Superdose).

A bula dos medicamentos usados em combinação com **Tykerb**[®] deve ser consultada para detalhes sobre sua posologia e dados de segurança.

Posologia

População alvo geral

Câncer de mama metastático com superexpressão de HER2

Tykerb[®] em coadministração com capecitabina

A dose recomendada de **Tykerb**[®] é de 1.250 mg (total de 5 comprimidos), uma vez por dia, de forma contínua, via oral, quando ingerido em combinação com capecitabina.

A dose recomendada de capecitabina é de 2.000 mg/m² por dia, divididos em duas tomadas diárias, com intervalos de 12 horas (ou seja, a administração é de 12 em 12 horas). A capecitabina deve ser usada em intervalos (ou ciclos) de 21 dias, do dia 1 ao dia 14 (do 1^o ao 14^o dia de cada ciclo), interrompendo-se sua administração do dia 15 ao dia 21 (do 15^o ao 21^o dia). Em seguida, inicia-se um novo ciclo (ver Estudos Clínicos, em Resultados de Eficácia). A capecitabina deve ser ingerida com o estômago cheio, isto é, junto com uma refeição ou até meia hora após.

Tykerb[®] em combinação com trastuzumabe

A dose recomendada de **Tykerb**[®] é de 1000 mg (ou seja, 4 comprimidos) uma vez ao dia continuamente, quando ingerido em combinação com trastuzumabe.

A dose recomendada de trastuzumabe é de 4 mg/kg, como uma dose de ataque intravenosa (IV), seguida de 2mg/kg IV semanalmente (ver Resultados de Eficácia).

Tykerb[®] em combinação com um inibidor da aromatase

A dose recomendada de **Tykerb**[®] é 1500 mg (ou seja, 6 comprimidos) uma vez ao dia, continuamente, quando administrado em combinação com um inibidor da aromatase.

Quando **Tykerb**[®] for coadministrado com o inibidor de aromatase, letrozol, a dose recomendada de letrozol é 2,5 mg uma vez ao dia. Se **Tykerb**[®] for coadministrado com um inibidor da aromatase diferente do letrozol, consulte as informações da bula do produto quanto aos detalhes da Posologia na coadministração.

Atraso e redução de dose (todas as indicações)

Reações cardíacas (ver Advertências e Precauções)

Tykerb[®] deve ser interrompido se as pacientes apresentarem sintomas associados à queda da FEVE classificada pelos Critérios Comuns de Terminologia de Reações Adversas, do Instituto Nacional do Câncer, dos Estados Unidos (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI/CTCAE), como grau 3 ou superior e em pacientes cuja FEVE fique abaixo do limite inferior de normalidade. **Tykerb**[®] pode ser reiniciado em uma dose mais baixa (reduzida de 1000 mg/dia para 750 mg/dia, de 1250 mg/dia para 1000 mg/dia ou de 1500 mg/dia para 1250 mg/dia), após um período mínimo de 2 semanas, e se a FEVE voltar ao normal e a paciente estiver assintomática. Com base nos dados atuais, a maioria dos casos de queda da FEVE ocorre nas primeiras 12 semanas de tratamento; no entanto, são limitados os dados sobre exposição no longo prazo.

Doença pulmonar intersticial/pneumonite (ver Advertências e Precauções e Reações Adversas)

Tykerb[®] deve ser descontinuado caso as pacientes apresentem sintomas indicativos de doença pulmonar intersticial/pneumonite de grau 3 ou superior pelos critérios NCI/CTCAE.

Diarreia (ver Advertências e Precauções e Reações Adversas)

Tykerb[®] deve ser interrompido em pacientes com diarreia grau 3 do CTCAE NCI ou grau 1 ou 2 com fatores de complicação (cólica abdominal moderada a severa, náusea ou vômito maior ou igual a grau 2 do CTCAE NCI, diminuição no *Performance Status*, febre, sepse, neutropenia, sangue das fezes ou desidratação). **Tykerb**[®] pode ser reiniciado com doses reduzidas (reduzida de 1000 mg/dia para 750 mg/dia, de 1250 mg/dia para 1000 mg/dia ou de 1500 mg/dia para 1250 mg/dia) se a diarreia passar para grau 1 ou menor. **Tykerb**[®] deve ser permanentemente descontinuado em pacientes com diarreia grau 4 do CTCAE NCI.

Reações Cutâneas Graves (ver Advertências e Precauções)

O tratamento com **Tykerb**[®] deve ser descontinuado em pacientes que apresentarem *rash* cutâneo progressivo com bolha ou lesão mucosa.

Outras toxicidades (ver Advertências e Precauções e Reações Adversas)

Pode-se considerar a descontinuação ou interrupção do tratamento com **Tykerb**[®] se houver toxicidade igual ou superior ao Grau 2 segundo os critérios NCI/CTCAE. A administração pode ser reiniciada na dose padrão de 1000 mg/dia, 1250 mg/dia ou 1500 mg/dia, se a toxicidade melhorar para grau 1 ou menor. Se houver recorrência da

toxicidade, o tratamento com **Tykerb**[®] deve ser reiniciado em uma dose mais baixa (reduzida de 1000 mg/dia para 750 mg/dia, de 1250 mg/dia para 1000 mg/dia ou de 1500 mg/dia para 1250 mg/dia).

Populações especiais

Insuficiência renal

Não há experiência do uso de **Tykerb**[®] em pacientes com insuficiência renal grave. No entanto, a modificação da dose de **Tykerb**[®] entre essas pacientes provavelmente não é necessária, uma vez que menos de 2% de uma dose administrada (lapatinibe e metabólitos) é eliminada pelos rins (ver Populações Especiais, em Propriedades Farmacocinéticas – Características Farmacológicas).

Insuficiência hepática

O lapatinibe (**Tykerb**[®]) é metabolizado no fígado. A insuficiência hepática moderada associou-se ao aumento de 56% na exposição sistêmica, enquanto a insuficiência grave relacionou-se a 85% de aumento. A administração de **Tykerb**[®] a pacientes com insuficiência hepática requer cuidado em virtude da maior exposição (ver Advertências e Precauções; e Populações Especiais, em Propriedades Farmacocinéticas – Características Farmacológicas). Pacientes com insuficiência hepática grave (classe C na escala de *Child-Pugh*) devem reduzir sua dose de **Tykerb**[®]. A redução da dose de 1250mg/dia para 750 mg/dia ou de 1500mg/dia para 1000mg/dia é prevista em pacientes com insuficiência hepática grave para ajustara AUC para a faixa normal. No entanto, não há dados clínicos sobre esse ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática grave (ver Advertências e Precauções; e Populações Especiais, em Propriedades Farmacocinéticas – Características Farmacológicas).

Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)

A segurança e a eficácia de **Tykerb**[®] para pacientes pediátricos ainda não foram devidamente estabelecidas.

Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

Existem dados limitados sobre o uso de **Tykerb**[®] em pacientes com 65 anos ou mais. Ver tabela 7.

Tabela 7. Número de pacientes geriátricos

Idade do Paciente (anos)	≥ 65 anos	≥ 75 anos
Tykerb [®] com capecitabina (n=198) (EGF100151)	33 (17%)	2 (1%)
Tykerb [®] com trastuzumabe (n=148) (EGF 104900)	23 (16%)	6 (4%)
Tykerb [®] com letrozol (n=642) (EGF30008)	285 (44%)	77 (12%)
Tykerb [®] – agente único (n=599) (EGF20002, EGF20008, EGF20009, EGF103009)	101 (17%)	24 (4%)

Não foram observadas diferenças baseadas na idade na segurança ou eficácia desses esquemas de tratamento. Outros dados relatados da experiência clínica não apontaram diferenças entre as respostas obtidas de pacientes geriátricos e de pacientes mais jovens. Não é possível desconsiderar uma maior sensibilidade em pacientes geriátricos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de estudos clínicos

A segurança de **Tykerb**[®] foi avaliada, em monoterapia e combinação com outras substâncias quimioterapêuticas, em vários tipos de câncer, em ≥ 20 mil pacientes, das quais 198 pacientes receberam **Tykerb**[®] em combinação com capecitabina, 149 pacientes receberam **Tykerb**[®] em combinação com trastuzumabe, e 654 pacientes receberam **Tykerb**[®] em combinação com letrozol (ver Estudos Clínicos, em Resultados de Eficácia).

Resumo tabulado das reações adversas dos estudos clínicos

Reações Adversas a Medicamentos (RAMs) dos estudos clínicos estão listadas de acordo com a classe dos sistemas de órgãos do MedDRA nas Tabelas 8-12. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as RAMs são classificadas pela frequência, com as mais frequentes em primeiro lugar. A categoria de frequência correspondente para cada RA é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum (≥1/10); comum (≥1/100 a <1/10); incomum (≥1/1.000 a <1/100); rara (≥1/10.000 a <1/1.000); muito rara (<1/10.000).

As reações adversas relatadas a seguir foram associadas ao uso de Tykerb® :

Tabela 8 – Reações adversas relatadas associadas a Tykerb®

Reações adversas	Categoria de frequência
Distúrbios do sistema imunológico	
Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia ¹	Rara
Distúrbios metabólicos e nutricionais	
Anorexia	Muito comum
Distúrbios cardíacos	
Queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo ²	Comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Doença pulmonar intersticial/pneumonite	Incomum
Distúrbios gastrointestinais	
Diarreia, que pode levar à desidratação ³	Muito comum
Náusea	Muito comum
Vômito	Muito comum
Distúrbios hepatobiliares	
Hepatotoxicidade ⁴	Incomum
Hiperbilirrubinemia ⁵	Incomum
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo	
Erupção cutânea (incluindo dermatite acneiforme)	Muito comum
Distúrbios nas unhas, incluindo paroníquia	Comum
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Fadiga	Muito comum

¹ ver Contraindicações

² Reduções da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) ocorreram em cerca de 1% das pacientes e se mostraram assintomáticas em $\geq 70\%$ dos casos. Essas reações foram resolvidas ou melhoraram em $\geq 70\%$ dos casos mediante a descontinuação do tratamento com Tykerb®. Observaram-se reduções sintomáticas da FEVE em cerca de 0,3% das pacientes que receberam Tykerb®. Os eventos adversos observados incluíram dispneia, insuficiência cardíaca e palpitações (ver Posologia e Modo de Usar - Atraso e redução de dose e Advertências e Precauções). Todos os eventos foram imediatamente resolvidos com a descontinuação de Tykerb®.

³ A diarreia e a erupção cutânea foram, em geral, reações leves (a maioria dos eventos foram grau 1 ou 2) e não resultaram na descontinuação do tratamento com Tykerb®. A diarreia responde satisfatoriamente ao tratamento proativo (ver Advertências e Precauções). As erupções cutâneas se mostraram em sua maioria transitórias (ver Posologia e Modo de Usar - Atraso e redução de dose e Outras toxicidades).

⁴ ALT ou AST >3 vezes o limite superior da faixa normal e bilirrubina total $>1,5$ vez o limite superior da faixa normal ou eventos hepatobiliares graves associados a Tykerb® ou casos da lei de Hy.

⁵ Níveis elevados de bilirrubina podem ser devidos à inibição, por parte do lapatinibe, da captação hepática por OATP1B1 ou pela inibição de excreção da bile por Pgp ou BCRP.

Reações adversas com Tykerb® em combinação com capecitabina:

Além das reações adversas observadas com o uso de Tykerb® em monoterapia, as reações adversas relatadas a seguir foram associadas ao uso de Tykerb® em combinação com capecitabina com diferença de frequência $\geq 5\%$ em comparação ao uso isolado de capecitabina. Esses dados baseiam-se na exposição de 198 pacientes à combinação.

Tabela 9 – Reações adversas com diferença de frequência $\geq 5\%$ em comparação ao uso isolado de capecitabina

Reações adversas	Categoria de frequência
Distúrbios gastrointestinais	
Dispepsia	Muito comum
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo	
Pele seca	Muito comum

As reações a seguir foram relatadas e associadas à combinação de Tykerb® e capecitabina, mas são similares ao uso da capecitabina em monoterapia:

Tabela 10 – Reações adversas adicionais com uma frequência similar para a combinação comparada ao uso da capecitabina em monoterapia

Reações adversas	Categoria de frequência
Distúrbios psiquiátricos	
Insônia	Muito comum
Distúrbios do sistema nervoso	
Cefaleia	Comum
Distúrbios gastrointestinais	
Estomatite	Muito comum
Constipação	Muito comum
Dor abdominal	Muito comum
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo	
Eritrodisestesia palmoplantar	Muito comum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Dor nas extremidades	Muito comum
Dor nas costas	Muito comum
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Inflamação da mucosa	Muito comum

Reações adversas com Tykerb® em combinação com trastuzumabe:

Além das reações adversas observadas com o uso de **Tykerb®** em monoterapia, não houve relatos de reações adversas adicionais associadas com **Tykerb®** em combinação com trastuzumabe. Houve um aumento na incidência de toxicidade cardíaca, mas esses eventos foram de natureza e gravidade comparáveis àquelas relatadas no programa clínico de **Tykerb®** (ver Toxicidade Cardíaca, em Advertências e Precauções). Esses dados baseiam-se na exposição de 149 pacientes a essa combinação no estudo principal.

Reações adversas com Tykerb® em combinação com letrozol:

Além das reações adversas observadas com o uso de **Tykerb®** em monoterapia, as seguintes reações adversas foram relatadas associadas à combinação de **Tykerb®** com letrozol, com diferença de frequência de $\geq 5\%$ em comparação ao uso isolado de letrozol. Esses dados baseiam-se na exposição de 654 pacientes à combinação.

Tabela 11 – Reações adversas com uma diferença de frequência de $\geq 5\%$ em comparação ao uso isolado de letrozol

Reações adversas	Categoria de frequência
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Epistaxe	Muito comum
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo	
Alopecia	Muito comum
Pele seca	Muito comum

Dados Pós-comercialização

As reações adversas a seguir são da experiência pós-comercialização com **Tykerb®** por relatórios de casos espontâneos e casos de literatura. Uma vez que essas reações foram relatadas voluntariamente, de uma população de tamanho impreciso, não é possível estimar com segurança a frequência destas, assim, a frequência é desconhecida. As reações adversas estão listadas de acordo com a classe dos sistemas de órgãos do MedDRA. Dentro de cada classe do sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 12 – Reações adversas a partir de relatos espontâneos e literatura (frequência não conhecida)

Reações adversas
Distúrbios cardíacos
Arritmia ventricular/Torsades de Pointes (TdP)
Prolongamento do QT em eletrocardiograma
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo
Reações adversas cutâneas graves, incluindo Síndrome de Stevens Johnson (SJS) e necrólise epidermal tóxica (TEN)

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país, e embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos – VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não existe antídoto específico da inibição de EGFR (ErbB1) e/ou fosforilação da tirosina HER2/neu (ErbB2). A dose oral máxima de **Tykerb**[®] administrada em estudos clínicos foi de 1.800 mg, uma vez por dia.

A ingestão de **Tykerb**[®] com mais frequência do que o recomendado pode resultar em concentrações séricas superiores às observadas em estudos clínicos; assim, se o paciente deixar de tomar uma dose, ela não deve ser repostada, e a dosagem diária programada deve ser retomada (ver Posologia e Modo de Usar).

Casos sintomáticos e assintomáticos de superdose têm sido relatados com **Tykerb**[®]. Os sintomas observados incluem as reações já conhecidas associadas ao **Tykerb**[®] (ver Reações Adversas) e, em alguns casos, ferida no couro cabeludo, taquicardia sinusal (com ECG normal) e/ou inflamação da mucosa.

Lapatinibe (Tykerb[®]) não apresenta excreção renal significativa e é fortemente ligado às proteínas plasmáticas; portanto, não se espera que a hemodiálise acelere a eliminação do lapatinibe.

Em caso de superdosagem, o tratamento com **Tykerb**[®] deve ser suspenso até a resolução dos sintomas. Procedimentos adicionais devem ser realizados conforme clinicamente indicado ou conforme recomendado por centros de intoxicações, quando estes estiverem disponíveis.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.0068.1137

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer - CRF-SP 18.150

Importado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

Fabricado por: Glaxo Operations UK Limited, Ware, Reino Unido

Embalado por: Glaxo Operations UK Limited, Ware, Reino Unido ou Glaxo Wellcome S.A, Aranda de Duero (Burgos), Espanha (vide cartucho)

® = Marca depositada em nome de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 16/05/2019.



CDS 17.04.19

VPS4