

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Lapatinib Stada 250 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát lapatiníbiu-ditozylátu zodpovedajúci 250 mg lapatiníbu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Oválne, bikonvexné, sivobiele filmom obalené tablety s vyrazeným „250“ na jednej strane a hladké na druhej strane, s rozmermi 16,6 mm x 8,3 mm $\pm$ 5 %.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Lapatinib Stada je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s karcinómom prsníka, ktorých tumory vykazujú nadmernú expresiu HER2 (ErbB2);

- v kombinácii s kapecitabínom pre pacientov s pokročilým alebo metastatickým ochorením s progresiou po predchádzajúcej liečbe, ktorá musela zahŕňať antracyklíny a taxány a liečbu metastáz trastuzumabom (pozri časť 5.1).
- v kombinácii s trastuzumabom pre pacientov s metastatickým ochorením s negativitou hormonálnych receptorov, ktoré progredovalo počas predchádzajúcej (predchádzajúcich) liečby (liečob) trastuzumabom v kombinácii s chemoterapiou (pozri časť 5.1).
- v kombinácii s inhibítorom aromatázy pre postmenopauzálne ženy s metastatickým ochorením s pozitívou hormonálnych receptorov, u ktorých v súčasnosti nie je plánovaná chemoterapia. Pacientky v registračnej štúdii neboli predtým liečené trastuzumabom ani inhibítorom aromatázy (pozri časti 4.4 a 5.1). Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinnosti tejto kombinácie v porovnaní s trastuzumabom v kombinácii s inhibítorom aromatázy v tejto skupine pacientov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Lapatinibom Stada môže začať iba lekár so skúsenosťami v podávaní protinádorových liekov.

Tumory s nadmernou expresiou HER2 (ErbB2) sú definované prostredníctvom IHC3+ alebo IHC2+ s amplifikáciou génu alebo so samotnou amplifikáciou génu. Stav HER2 sa má určiť s použitím presných a validovaných metód.

Dávkovanie

Podávanie kombinácie Lapatinibu Stada/kapecitabínu

Odporúčaná dávka Lapatinibu Stada je 1 250 mg (t.j. päť tabliet) pravidelne jedenkrát denne.

Odporúčaná dávka kapecitabínu je 2 000 mg/m²/deň užívaná v 2 dávkach s 12-hodinovým časovým odstupom v 1. – 14. deň v rámci 21-dňového cyklu (pozri časť 5.1). Kapecitabín sa má užívať s jedlom alebo do 30 minút po jedle. Prečítajte si, prosím, úplnú informáciu o preskripcii kapecitabínu.

Podávanie kombinácie Lapatinibu Stada/trastuzumabu

Odporúčaná dávka Lapatinibu Stada je 1 000 mg (t.j. štyri tablety) pravidelne jedenkrát denne.

Odporúčaná dávka trastuzumabu je 4 mg/kg podaná formou intravenózne nasycovacej dávky a následne 2 mg/kg intravenózne raz za týždeň (pozri časť 5.1). Prečítajte si, prosím, úplnú informáciu o preskripcii trastuzumabu.

Podávanie kombinácie Lapatinibu Stada/inhibítora aromatázy

Odporúčaná dávka Lapatinibu Stada je 1 500 mg (t.j. šesť tabliet) pravidelne jedenkrát denne.

Prečítajte si, prosím, úplnú informáciu o preskripcii súbežne podávaného inhibítora aromatázy so zameraním sa na údaje o dávkovaní.

Odloženie podania dávky a zníženie dávky

Srdcové príhody

Podávanie Lapatinibu Stada sa má prerušiť u pacientov s príznakmi súvisiacimi so zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory (EFLK), ktoré sú podľa bežných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti Národného inštitútu pre výskum rakoviny (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE) 3. alebo vyššieho stupňa, alebo u pacientov, ktorých hodnota EFLK klesne pod dolnú hranicu referenčného rozpätia pracoviska (pozri časť 4.4). Lapatinib Stada sa môže znovu začať podávať v zníženej dávke (750 mg/deň, keď sa podáva s trastuzumabom, 1 000 mg/deň, keď sa podáva s kapecitabínom, alebo 1 250 mg/deň, keď sa podáva s inhibítorom aromatázy) najskôr po 2 týždňoch a ak je hodnota EFLK normalizovaná a pacient asymptomatický.

Intersticiálna choroba pľúc/pneumonitída

Podávanie Lapatinibu Stada sa má prerušiť u pacientov, u ktorých sa vyskytnú pľúcne príznaky 3. alebo vyššieho stupňa podľa NCI CTCAE (pozri časť 4.4).

Hnačka

Podávanie Lapatinibu Stada sa má prerušiť u pacientov s hnačkou, ktorá je podľa NCI CTCAE 3. stupňa alebo 1. alebo 2. stupňa s komplikovanými prejavmi (stredne závažné až závažné brušné kŕče, nauzea alebo vracanie vyššie alebo rovné 2. stupňa podľa NCI CTCAE, znížený výkonnostný stav, horúčka, sepsa, neutropénia, zjavné krvácanie alebo dehydratácia) (pozri časti 4.4 a 4.8). Lapatinib Stada sa môže znovu začať podávať v nižšej dávke (zníženej z 1 000 mg/deň na 750 mg/deň, z 1 250 mg/deň na 1 000 mg/deň alebo z 1 500 mg/deň na 1 250 mg/deň), keď sa hnačka zmierni na 1. alebo nižší stupeň. Podávanie Lapatinibu Stada sa má trvalo ukončiť u pacientov s hnačkou 4. stupňa podľa NCI CTCAE.

Iné toxicity

Ukončenie alebo prerušenie podávania Lapatinibu Stada sa môže zvážiť, keď u pacienta vznikne toxicita vyššia alebo rovná 2. stupňa podľa NCI CTCAE. Podávanie sa môže znovu začať, keď dôjde k zmierneniu toxicity na 1. alebo nižší stupeň, a to dávkou 1 000 mg/deň, keď sa podáva s trastuzumabom, 1 250 mg/deň, keď sa podáva s kapecitabínom, alebo 1 500 mg/deň, keď sa podáva s inhibítorom aromatázy. Ak sa toxicita opäť objaví, Lapatinib Stada sa má znovu začať podávať v

nižšej dávke (750 mg/deň, keď sa podáva s trastuzumabom, 1 000 mg/deň, keď sa podáva s kapecitabínom, alebo 1 250 mg/deň, keď sa podáva s inhibítorom aromatázy).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa odporúča opatrnosť, pretože nie sú skúsenosti s použitím lapatinibu v tejto skupine pacientov (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Podávanie Lapatinibu Stada sa má ukončiť, ak sú zmeny funkcie pečene závažné a pacienti nemajú byť opätovne liečení (pozri časť 4.4).

U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene sa má lapatinib začať podávať opatrne kvôli zvýšenej expozícii lieku. U pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii údaje dostatočné na to, aby bolo možné poskytnúť odporúčanie pre úpravu dávky (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

K dispozícii sú obmedzené údaje o použití lapatinibu/kapecitabínu a lapatinibu/trastuzumabu u pacientov vo veku ≥ 65 rokov.

V klinickej štúdii fázy III s lapatinibom v kombinácii s letrozolom bolo 44 % z celkového počtu pacientok s metastatickým karcinómom prsníka s pozitívnou hormonálnych receptorov (populácia všetkých randomizovaných pacientok $n = 642$) vo veku ≥ 65 rokov. Medzi týmito pacientkami a pacientkami vo veku < 65 rokov neboli pozorované žiadne celkové rozdiely v účinnosti a bezpečnosti kombinácie lapatinibu a letrozolu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lapatinibu u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Denná dávka Lapatinibu Stada sa nemá rozdeliť. Lapatinib Stada sa má užívať buď aspoň jednu hodinu pred jedlom, alebo aspoň jednu hodinu po jedle. Aby sa minimalizovala variabilita u jednotlivého pacienta, podávanie lapatinibu sa má štandardizovať vzhľadom na príjem jedla, napríklad má sa vždy užívať jednu hodinu pred jedlom (informácie o absorpcii, pozri časti 4.5 a 5.2).

Vynechané dávky sa nemajú nahrádzať a dávkovanie má pokračovať ďalšou naplánovanou dennou dávkou (pozri časť 4.9).

Je potrebné si prečítať úplnú informáciu o preskripcii súbežne podávaného lieku so zameraním sa na príslušné údaje o jeho podávaní, vrátane znížení dávky, kontraindikácií a bezpečnostných informácií.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Údaje preukázali, že lapatinib v kombinácii s chemoterapiou je menej účinný ako trastuzumab v kombinácii s chemoterapiou.

Srdcová toxicita

Použitie lapatinibu je spojené s hláseniami o znížení EFLK (pozri časť 4.8). Lapatinib nebol hodnotený u pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhaním. Opatrnosť je potrebná pri podávaní lapatinibu pacientom s ochoreniami, ktoré by mohli poškodiť funkciu ľavej komory (vrátane súbežného podávania potenciálne kardiotoxických liekov). Vyšetrenie funkcie srdca, vrátane stanovenia EFLK, má byť vykonané u všetkých pacientov pred začiatkom liečby lapatinibom, aby sa zabezpečilo, že pacient má východiskovú hodnotu EFLK, ktorá je v rámci referenčného rozpätia pracoviska. Počas liečby lapatinibom sa má pokračovať vo vyšetrovaní EFLK, aby sa zabezpečilo, že hodnota EFLK neklesne na neprijateľnú úroveň (pozri časť 4.2). V niektorých prípadoch môže byť pokles EFLK závažný a viesť k srdcovému zlyhaniu. Hlásené boli smrteľné prípady, ale kauzalita úmrtí nie je jasná. V štúdiách vykonaných v rámci programu klinického vývoja lapatinibu boli srdcové príhody vrátane zníženia EFLK hlásené približne u 1 % pacientov. Symptomatické zníženie EFLK bolo pozorované približne u 0,3 % pacientov, ktorí užívali lapatinib. Keď však bol lapatinib podávaný v kombinácii s trastuzumabom v liečbe metastáz, výskyt srdcových príhod vrátane zníženia EFLK bol vyšší (7 %) oproti skupine so samotným lapatinibom (2 %) v pivotnom skúšaní. Srdcové príhody pozorované v tejto štúdii boli porovnateľnej povahy a závažnosti ako srdcové príhody v minulosti pozorované pri lapatinibe.

U pacientov s pokročilými solídnymi tumormi sa v cielenej, placebom kontrolovanej štúdii s prekříženým dizajnom preukázalo od koncentrácie závislé zvýšenie QTc intervalu.

Opatrnosť je potrebná pri podávaní lapatinibu pacientom v situáciách, ktoré by mohli viesť k predĺženiu QTc intervalu (vrátane hypokaliémie, hypomagneziémie a vrodeneho syndrómu predĺženého QT intervalu), pri súbežnom podávaní iných liekov, o ktorých sa vie, že vyvolávajú predĺženie QT intervalu alebo v prípadoch zvýšenia expozície lapatinibu, ako napríklad súbežné podávanie silných inhibítorov CYP3A4.

Hypokaliémiu alebo hypomagneziémiu je potrebné korigovať ešte pred začiatkom liečby. Pred podaním a následne po jednom až dvoch týždňoch od začiatku liečby lapatinibom sa má spraviť EKG vyšetrenie s meraním QT intervalu.

V prípade klinickej potreby treba tiež zvážiť EKG vyšetrenie, napr. ak sa začne podávať súbežná liečba, ktorá môže ovplyvniť QT alebo môže byť v interakcii s lapatinibom.

Intersticiálna choroba pľúc a pneumonitída

Použitie lapatinibu je spojené s hláseniami o pľúcnej toxicite zahŕňajúcej intersticiálnu chorobu pľúc a pneumonitídu (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní kvôli príznakom pľúcnej toxicity (dyspnoe, kašeľ, horúčka) a liečba sa má ukončiť u pacientov, u ktorých vzniknú príznaky toxicity 3. alebo vyššieho stupňa podľa NCI CTCAE. Pľúcna toxicita môže byť závažná a viesť k zlyhaniu dýchania. Hlásené boli smrteľné prípady, ale kauzalita úmrtí nie je jasná.

Hepatotoxicita

Pri používaní lapatinibu sa vyskytla hepatotoxicita a v zriedkavých prípadoch môže byť smrteľná. Hepatotoxicita sa môže vyskytnúť po niekoľkých dňoch až mesiacoch od začiatku liečby. Na začiatku liečby majú byť pacienti informovaní o možnej hepatotoxicite. Funkcia pečene (transaminázy, bilirubín a alkalická fosfatáza) sa má monitorovať pred začiatkom liečby a následne v mesačných intervaloch, alebo podľa klinickej potreby. Podávanie lapatinibu sa má ukončiť, ak sú zmeny funkcie pečene závažné a pacienti nemajú byť opätovne liečení. Pacienti, ktorí sú nosičmi HLA alel DQA1*02:01 a DRB1*07:01 sú vystavení zvýšenému riziku hepatotoxicity súvisiacej s lapatinibom. V rozsiahlom, randomizovanom klinickom skúšaní s lapatinibom v monoterapii (n = 1 194) bol kumulatívny výskyt závažného poškodenia pečene (hodnota ALT nad 5-násobok hornej hranice referenčného rozpätia, 3. stupeň podľa NCI CTCAE) po 1 roku liečby celkovo 2,8 %. Kumulatívny výskyt u nosičov alel DQA1*02:01 a DRB1*07:01 bol 10,3 % a u osôb, ktoré nosičmi neboli, bol 0,5 %. Nosičstvo rizikových HLA alel je bežné (15 až 25 %) v belošskej, ázijskej, africkej a hispánskej populácii, ale nižšie (1 %) v japonskej populácii.

Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní lapatinibu pacientom so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene a pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 5.2).

Hnačka

Počas liečby lapatinibom bol hlásený výskyt hnačky, vrátane ťažkej hnačky (pozri časť 4.8). Hnačka môže byť potenciálne život ohrozujúca, ak je sprevádzaná dehydratáciou, renálnou insuficienciou, neutropéniou a/alebo nerovnováhou elektrolytov a hlásené boli smrteľné prípady. Hnačka sa zvyčajne vyskytuje v krátkom čase po začatí liečby lapatinibom, pričom takmer u polovice pacientov s hnačkou sa prvýkrát objavila do 6 dní. Hnačka zvyčajne trvá 4 - 5 dní. Hnačka vyvolaná lapatinibom je zvyčajne nízkeho stupňa, pričom ťažká hnačka 3. a 4. stupňa podľa NCI CTCAE sa vyskytla u < 10 % a < 1 % pacientov, v uvedenom poradí. Na začiatku liečby je potrebné zistiť charakter stolice pacienta a všetky ďalšie príznaky (napr. horúčka, kŕčovitá bolesť, nauzea, vracanie, závraty a smäd), aby bolo možné identifikovať zmeny počas liečby a odhaliť pacientov so zvýšeným rizikom hnačky. Pacientom treba dať pokyn, aby ihneď hlásili akúkoľvek zmenu v charaktere stolice. V potenciálne ťažkých prípadoch hnačky sa môže zväziť stanovenie počtu neutrofilov a meranie telesnej teploty. Je dôležitá proaktívna liečba hnačky antidiaroidikami. Ťažké prípady hnačky môžu vyžadovať perorálne alebo intravenózne podanie elektrolytov a tekutín, použitie antibiotík akými sú fluorochinolóny (najmä ak hnačka pretrváva viac ako 24 hodín, ak je prítomná horúčka, alebo neutropénia 3. alebo 4. stupňa) a prerušenie alebo ukončenie liečby lapatinibom (pozri časť 4.2 - odloženie podania dávky a zníženie dávky - hnačka).

Závažné kožné reakcie

Počas liečby lapatinibom boli hlásené závažné kožné reakcie. V prípade podozrenia na multiformný erytém alebo život ohrozujúce reakcie, akými sú Stevensov-Johnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza (napr. progresívna kožná vyrážka často s pľuzgiermi alebo slizničnými léziami), sa má liečba lapatinibom ukončiť.

Súbežná liečba inhibítormi alebo induktormi CYP3A4

Je potrebné vyhnúť sa súbežnej liečbe induktormi CYP3A4 kvôli riziku zníženej expozície lapatinibu (pozri časť 4.5).

Je potrebné vyhnúť sa súbežnej liečbe silne účinnými inhibítormi CYP3A4 kvôli riziku zvýšenej expozície lapatinibu (pozri časť 4.5).

Počas liečby lapatinibom je potrebné vyhnúť sa konzumácii grapefruitovej šťavy (pozri časť 4.5).

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu lapatinibu s perorálne podávanými liekmi s úzkym terapeutickým oknom, ktoré sú substrátmi CYP3A4 a/alebo CYP2C8 (pozri časť 4.5).

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu látok, ktoré zvyšujú hodnotu pH žalúdka, pretože to môže viesť k zníženiu rozpustnosti a absorpcie lapatinibu (pozri časť 4.5).

Lapatinib Stada obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na lapatinib

Lapatinib je metabolizovaný predovšetkým prostredníctvom CYP3A (pozri časť 5.2).

U zdravých dobrovoľníkov užívajúcich ketokonazol, silne účinný inhibitor CYP3A4, v dávke 200 mg dvakrát denne počas 7 dní, bola systémová expozícia lapatinibu (100 mg denne) zvýšená približne 3,6-násobne a polčas bol predĺžený 1,7-násobne. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu lapatinibu so silne účinnými inhibítormi CYP3A4 (napr. s ritonavírom, sakvinavírom, telitromycínom, ketokonazolom, itraconazolom, vorikonazolom, posakonazolom, nefazodónom). Súbežné podávanie lapatinibu so stredne účinnými inhibítormi CYP3A4 má prebiehať opatrne a klinické nežiaduce reakcie majú byť dôkladne sledované.

U zdravých dobrovoľníkov užívajúcich karbamazepín, induktor CYP3A4, v dávke 100 mg dvakrát denne počas 3 dní a v dávke 200 mg dvakrát denne počas 17 dní, bola systémová expozícia lapatinibu znížená o približne 72 %. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu lapatinibu so známymi induktormi CYP3A4 (napr. s rifampicínom, rifabutínom, karbamazepínom, fenytoínom alebo *Hypericum perforatum* [ľubovníkom bodkovaným]).

Lapatinib je substrát pre transportné bielkoviny Pgp a BCRP. Inhibítory (ketokonazol, itraconazol, chinidín, verapamil, cyklosporín a erytromycín) a induktory (rifampicín a ľubovník bodkovaný) týchto bielkovín môžu zmeniť expozíciu lapatinibu a/alebo jeho distribúciu (pozri časť 5.2).

Rozpustnosť lapatinibu je závislá od hodnoty pH. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu látok, ktoré zvyšujú hodnotu pH žalúdka, pretože to môže viesť k zníženiu rozpustnosti a absorpcie lapatinibu. Predchádzajúca liečba s inhibítorom protónovej pumpy (esomeprazolom) znížila expozíciu lapatinibu priemerne o 27 % (rozsah: 6 % až 49 %). Tento účinok klesá so stúpajúcim vekom približne od 40 do 60 rokov.

Účinky lapatinibu na iné lieky

Lapatinib v klinicky významných koncentráciách inhibuje *in vitro* CYP3A4. Súbežné podávanie lapatinibu s perorálne podávaným midazolamom má za následok približne 45 % zvýšenie AUC midazolamu. Nespozorovalo sa žiadne klinicky významné zvýšenie AUC, keď sa midazolam podával intravenózne. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu lapatinibu s perorálne podávanými liekmi s úzkym terapeutickým oknom, ktoré sú substrátmi CYP3A4 (napr. s cisapridom, pimozidom a chinidínom) (pozri časti 4.4 a 5.2).

Lapatinib inhibuje CYP2C8 *in vitro* pri klinicky relevantných koncentráciách. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu lapatinibu s liekmi s úzkym terapeutickým oknom, ktoré sú substrátmi CYP2C8 (napr. repaglinid) (pozri časti 4.4 a 5.2).

Súbežné podávanie lapatinibu s intravenóznym paklitaxelom zvýšilo expozíciu paklitaxelu o 23 %, kvôli inhibícii CYP2C8 a/alebo Pgp lapatinibom. Pri tejto kombinácii sa v klinických štúdiách pozorovalo zvýšenie výskytu a závažnosti hnačky a neutropénie. Pri súbežnom podávaní lapatinibu s paklitaxelom sa odporúča opatrnosť.

Súbežné podávanie lapatinibu s intravenózne podávaným docetaxelom významne neovplyvnilo AUC alebo C_{max} ani jedného liečiva. Avšak výskyt neutropénie vyvolanej docetaxelom bol zvýšený.

Súbežné podávanie lapatinibu s irinotekánom (keď sa podáva ako súčasť režimu FOLFIRI) má za následok približne 40 % zvýšenie AUC SN-38, aktívneho metabolitu irinotekánu. Presný mechanizmus tejto interakcie nie je známy, ale predpokladá sa, že je to spôsobené inhibíciou jedného alebo viacerých transportných proteínov lapatinibom. Nežiaduce reakcie sa majú starostlivo sledovať, ak sa lapatinib súbežne podáva s irinotekánom, a má sa zvážiť zníženie dávky irinotekánu.

Lapatinib inhibuje *in vitro* transportné bielkoviny Pgp pri klinicky významných koncentráciách. Súbežné podávanie lapatinibu s perorálne podávaným digoxínom má za následok približne 80 % zvýšenie AUC digoxínu. Je potrebná opatrnosť pri súbežnom dávkovaní lapatinibu s liekmi s úzkym terapeutickým oknom, ktoré sú substrátmi Pgp a má sa zvážiť zníženie dávky substrátu Pgp.

Lapatinib inhibuje *in vitro* transportné bielkoviny BCRP a OATP1B1. Klinický význam tohto účinku

nebol hodnotený. Nie je možné vylúčiť, že lapatinib ovplyvní farmakokinetiku substrátov BCRP (napr. topotekánu) a OATP1B1 (napr. rosuvastatínu) (pozri časť 5.2).

Súbežné podávanie lapatinibu s kapecitabínom, letrozolom alebo trastuzumabom významne nezmenilo farmakokinetiku týchto liekov (alebo metabolitov kapecitabínu) alebo lapatinibu.

Interakcie s jedlom a nápojmi

Príjem jedla zvyšuje biologickú dostupnosť lapatinibu približne 4-násobne, a to v závislosti od napr. obsahu tuku v jedle. V závislosti od typu jedla je okrem toho biologická dostupnosť približne 2- až 3-násobne vyššia, keď sa lapatinib užije 1 hodinu po jedle v porovnaní s 1 hodinou pred prvým denným jedlom (pozri časti 4.2 a 5.2).

Grapefruitová šťava môže inhibovať CYP3A4 v črevnej stene a zvýšiť biologickú dostupnosť lapatinibu, a preto sa má počas liečby lapatinibom vyhnúť jej konzumácii.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženám vo fertilnom veku sa má odporučiť, aby počas liečby lapatinibom a počas minimálne 5 dní po poslednej dávke používali účinnú antikoncepciu a zabránili otehotneniu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití lapatinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Lapatinib má byť používaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie

Bezpečnosť používania lapatinibu počas dojčenia nebola stanovená. Nie je známe, či sa lapatinib vylučuje do ľudského mlieka. U potkaních mláďat, ktoré boli vystavené účinku lapatinibu cez materské mlieko, bolo pozorované oneskorenie rastu. Ženy, musia prerušiť dojčenie počas liečby lapatinibom a počas minimálne 5 dní po poslednej dávke.

Fertilita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití lapatinibu u žien vo fertilnom veku.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lapatinib nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Na základe farmakologického účinku lapatinibu nie je možné predvídať škodlivý vplyv na takéto činnosti. Pri posudzovaní schopnosti pacienta vykonávať činnosti, ktoré si vyžadujú úsudok, motorické alebo kognitívne zručnosti, sa musí zohľadniť klinický stav pacienta a bezpečnostný profil lapatinibu.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť lapatinibu bola hodnotená pri jeho používaní v monoterapii alebo v kombinácii s inými chemoterapeutikami u viac ako 20 000 pacientov s rôznymi nádorovými ochoreniami zahŕňajúcimi 198 pacientov, ktorí užívali lapatinib v kombinácii s kapecitabínom, 149 pacientov, ktorí užívali lapatinib v kombinácii s trastuzumabom a 654 pacientov, ktorí užívali lapatinib v kombinácii s letrozolom (pozri časť 5.1).

Najčastejšie nežiaduce reakcie (> 25 %) počas liečby lapatinibom boli gastrointestinálne príhody (ako napríklad hnačka, nauzea a vracanie) a vyrážka. Palmárno-plantárna erytrodyzestézia (PPE) bola taktiež častá (> 25 %), keď sa lapatinib podával v kombinácii s kapecitabínom. Výskyt PPE bol v skupine liečenej lapatinibom a kapecitabínom podobný ako v skupine liečenej samotným kapecitabínom. Hnačka bola najčastejšia nežiaduca reakcia vedúca k prerušeniu liečby, keď sa lapatinib podával v kombinácii s kapecitabínom alebo s letrozolom.

Hlásené neboli žiadne ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré by súviseli s podávaním lapatinibu v kombinácii s trastuzumabom. Zistil sa zvýšený výskyt kardiálnej toxicity, ale srdcové príhody boli porovnateľnej povahy a závažnosti ako srdcové príhody hlásené v rámci klinického programu lapatinibu (pozri časť 4.4 - srdcová toxicita). Tieto údaje sú založené na expozícii uvedenej kombinácii u 149 pacientov v pivotnom skúšaní.

Zoznam nežiaducich reakcií uvedený v tabuľke

Pri nasledujúcich nežiaducich reakciách bola hlásená príčinná súvislosť s podávaním samotného lapatinibu, alebo s podávaním lapatinibu v kombinácii s kapecitabínom, trastuzumabom alebo letrozolom.

Na klasifikáciu frekvencie sa použilo nasledujúce pravidlo: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až < $1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až < $1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až < $1/1\,000$) a veľmi zriedkavé (< $1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy imunitného systému	
Zriedkavé	Reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie (pozri časť 4.3)
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	Anorexia
Psychické poruchy	
Veľmi časté	Insomnia*
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	Bolesť hlavy [†]
Časté	Bolesť hlavy*
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	Znížená ejekčná frakcia ľavej komory (pozri časť 4.2 - zníženie dávky - srdcové príhody a časť 4.4).
Neznáme	Ventrikulárne arytmie/Torsades de Pointes, predĺženie QT na EKG**
Poruchy ciev	
Veľmi časté	Návaly tepla [†]
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté	Epistaxa [†] , kašeľ [†] , dyspnoe [†] .
Menej časté	Intersticiálna choroba pľúc/pneumonitída.
Neznáme	Pľúcna arteriálna hypertenzia**.
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Hnačka, ktorá môže viesť k dehydratácii (pozri časť 4.2 – odloženie podania dávky a zníženie dávky - iné toxicity a časť 4.4), nauzea, vracanie, dyspepsia*, stomatitída*, zápcha*, abdominálna bolesť*.
Časté	Zápcha [†]
Poruchy pečene a žľazových ciest	
Časté	Hyperbilirubinémia, hepatotoxicita (pozri časť 4.4).
Poruchy kože a podkožného tkaniva	

Veľmi časté	Vyrážka (vrátane akneiformnej dermatitídy) (pozri časť 4.2 - odloženie podania dávky a zníženie dávky - iné toxicity), suchosť kože*†, palmárno-plantárna erytrodyzestézia*, alopecia†, pruritus†.
Časté	Poruchy nechťov vrátane paronychie, kožné trhliny.
Neznáme	Závažné kožné reakcie, vrátane Stevensovho Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN)**
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté	Bolesť v končatine*†, bolesť chrbta*†, artralgia†.
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	Únava, zápal slizníc*, asténia†.

* Tieto nežiaduce reakcie boli pozorované, keď sa lapatinib podával v kombinácii s kapecitabínom.

† Tieto nežiaduce reakcie boli pozorované, keď sa lapatinib podával v kombinácii s letrozolom.

** Nežiaduce reakcie zo spontánnych hlásení a z literatúry

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Znížená ejekčná frakcia ľavej komory a predĺženie QT intervalu

Zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory (EFLK) bolo hlásené u približne 1 % pacientov, ktorí užívali lapatinib a bolo asymptomatické vo viac ako 70 % prípadov. Zníženie EFLK ustúpilo alebo sa zlepšilo vo viac ako 70 % prípadov, približne v 60 % z nich po prerušení liečby lapatinibom a približne v 40 % prípadov sa v liečbe lapatinibom pokračovalo. Symptomatické zníženie EFLK bolo pozorované u približne 0,3 % pacientov, ktorí užívali lapatinib v monoterapii alebo v kombinácii s inými protinádorovými liekmi. Pozorované nežiaduce reakcie zahŕňali dyspnoe, srdcové zlyhanie a palpitácie. U celkovo 58 % pacientov tieto príznaky vymizli. Zníženie EFLK bolo hlásené u 2,5 % pacientov, ktorí užívali lapatinib v kombinácii s kapecitabínom, v porovnaní s 1,0 % pacientov, ktorí užívali samotný kapecitabín. Zníženie EFLK bolo hlásené u 3,1 % pacientov, ktorí užívali lapatinib v kombinácii s letrozolom v porovnaní s 1,3 % pacientov, ktorí užívali letrozol a placebo. Zníženie EFLK bolo hlásené u 6,7 % pacientov, ktorí užívali lapatinib v kombinácii s trastuzumabom v porovnaní s 2,1 % pacientov, ktorí užívali samotný lapatinib.

U pacientov s pokročilými solídnyimi tumormi sa v štúdiu cielenej na QT pozorovalo od koncentrácie závislé zvýšenie QTcF (maximálny priemer $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 8,75 ms; 90 % IS 4,08; 13,42) (pozri časť 4.4).

Hnačka

Hnačka sa vyskytla u približne 65 % pacientov, ktorí užívali lapatinib v kombinácii s kapecitabínom, u 64 % pacientov, ktorí užívali lapatinib v kombinácii s letrozolom a u 62 % pacientov, ktorí užívali lapatinib v kombinácii s trastuzumabom. Vo väčšine prípadov sa jednalo o hnačku 1. alebo 2. stupňa, ktorá nevedla k prerušeniu liečby lapatinibom. Hnačka odpovedá dobre na proaktívnu liečbu (pozri časť 4.4). Avšak bolo hlásených niekoľko prípadov akútneho zlyhania obličiek sekundárne po ťažkej dehydratácii spôsobenej hnačkou.

Vyrážka

Vyrážka sa vyskytla u približne 28 % pacientov, ktorí užívali lapatinib v kombinácii s kapecitabínom, u 45 % pacientov, ktorí užívali lapatinib v kombinácii s letrozolom a u 23 % pacientov, ktorí užívali lapatinib v kombinácii s trastuzumabom. Vyrážka bola zvyčajne nízkeho stupňa a nevedla k prerušeniu liečby lapatinibom. Ošetrovateľom sa odporúča, aby vykonali vyšetrenie kože pred liečbou a v pravidelných intervaloch počas liečby. Pacientov, u ktorých vzniknú kožné reakcie, treba poučiť, aby sa vyhli vystavovaniu slnečnému žiareniu a aby používali širokospektrálne opaľovacie prípravky so slnečným ochranným faktorom (*Sun Protection Factor*, SPF) ≥ 30 . Pri výskyte kožnej reakcie sa má vykonať vyšetrenie celého tela pri každej návšteve, pokiaľ neuplynie mesiac od jej vymiznutia. Pacientov s rozsiahlymi alebo pretrvávajúcimi kožnými reakciami musí vyšetriť dermatológ.

Hepatotoxicita

Riziko hepatotoxicity vyvolanej lapatinibom súviselo s nosičstvom HLA alel DQA1*02:01 a DRB1*07:01 (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie je k dispozícii špecifické antidotum proti inhibícii fosforylácie tyrozínu EGFR (ErbB1) a/alebo HER2 (ErbB2). Maximálna perorálna dávka lapatinibu, ktorá bola podávaná v klinických štúdiách, je 1 800 mg jedenkrát denne.

U pacientov liečených lapatinibom sa hlásili asymptomatické a symptomatické prípady predávkovania. U pacientov, ktorí užili až do 5 000 mg lapatinibu, boli spozorované príznaky, ktoré zahŕňajú známe prípady spojené s lapatinibom (pozri časť 4.8) a v niektorých prípadoch bolesti kože na temene hlavy a/alebo zápal sliznice. V jednom prípade, u pacienta, ktorý užil 9 000 mg lapatinibu, bola tiež spozorovaná sínusová tachykardia (s inak normálnym EKG).

Lapatinib sa významne nevylučuje obličkami a vo vysokej miere sa viaže na plazmatické bielkoviny, preto sa neočakáva, že hemodialýza bude účinnou metódou zvyšujúcou elimináciu lapatinibu.

Ďalšia liečba sa má riadiť klinickým stavom pacienta alebo odporúčaniami poskytnutými národným toxikologickým informačným centrom, pokiaľ sú k dispozícii.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, inhibítory receptora humánneho epidermálneho rastového faktora 2 (HER2) tyrozínkinázy, ATC kód: L01EH01.

Mechanizmus účinku

Lapatinib, 4-anilínchinazolín, je inhibítor intracelulárnej tyrozín kinázovej domény receptora EGFR (ErbB1) aj receptora HER2 (ErbB2) (odhadované hodnoty K_i^{app} sú 3 nM a 13 nM, v uvedenom poradí s pomalou disociáciou z týchto receptorov (polčas vyšší alebo rovný 300 minútam). Lapatinib inhibuje rast nádorových buniek vyvolaný ErbB *in vitro* a u rôznych zvieracích modelov.

Kombinácia lapatinibu a trastuzumabu môže poskytnúť komplementárne mechanizmy účinku ako aj možné neprekrývajúce sa mechanizmy vzniku rezistencie. Inhibičné účinky lapatinibu na rast boli hodnotené v bunkových líniiach kultivovaných s trastuzumabom. Lapatinib si *in vitro* zachoval významnú aktivitu voči HER2-amplifikovaným bunkovým líniiam z karcinómu prsníka vyselektovaných pre dlhodobý rast na kultivačnom médiu obsahujúcom trastuzumab a mal synergický účinok v kombinácii s trastuzumabom v týchto bunkových líniiach.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Kombinovaná liečba lapatinibom a kapecitabínom

V randomizovanej štúdii fázy III bola hodnotená účinnosť a bezpečnosť lapatinibu v kombinácii s kapecitabínom u pacientok s karcinómom prsníka, ktoré boli v dobrom výkonnostnom stave. Pacienti,

ktorí boli vhodní pre zaradenie do štúdie, mali nadmernú expresiu HER2, lokálne pokročilý alebo metastatický karcinóm prsníka progredujúci po predchádzajúcej liečbe, ktorá zahŕňala taxány, antracyklíny a trastuzumab. EFLK bola hodnotená u všetkých pacientov (s použitím echokardiogramu [Echo] alebo rádionuklidovej ventrikulografie [*multi gated acquisition scan*, MUGA]) pred začiatkom liečby lapatinibom, aby sa zabezpečilo, že východisková hodnota EFLK je v rámci referenčného rozpätia pracoviska. V klinických štúdiách bola počas liečby lapatinibom hodnota EFLK kontrolovaná približne v osemtyždňových intervaloch, aby sa zabezpečilo, že neklesne pod dolnú hranicu referenčného rozpätia pracoviska. Väčšina prípadov zníženia EFLK (viac ako 60 % prípadov) bola pozorovaná počas prvých deviatich týždňov liečby, avšak o dlhodobej expozícii sú k dispozícii obmedzené údaje.

Pacienti boli randomizovaní buď do skupiny liečenej lapatinibom v dávke 1 250 mg (kontinuálne) jedenkrát denne a kapecitabínom (2 000 mg/m²/deň v 1. – 14. deň každých 21 dní), alebo do skupiny liečenej samotným kapecitabínom (2 500 mg/m²/deň v 1. – 14. deň každých 21 dní). Primárnym cieľovým ukazovateľom bol čas do progresie ochorenia (*time to progression*, TTP). Hodnotenia uskutočnili skúšajúci lekári a nezávislá posudková komisia, ktorá nemala informácie o pridelení liečby. Nábor do štúdie bol zastavený na základe výsledkov vopred špecifikovanej priebežnej analýzy, ktorá ukázala zlepšenie v TTP u pacientov liečených lapatinibom a kapecitabínom. Ďalších 75 pacientov bolo zaradených do štúdie v období medzi vykonaním priebežnej analýzy a ukončením náboru do štúdie. V tabuľke 1 je uvedená analýza údajov vykonaná skúšajúcimi lekármi po ukončení náboru do štúdie.

Tabuľka 1 Údaje o čase do progresie ochorenia zo štúdie EGF100151 (lapatinib/kapecitabín)

	Hodnotenie skúšajúcimi lekármi	
	Lapatinib (1 250 mg/deň) + kapecitabín (2 000 mg/m ² /deň, 1 - 14. deň každých 21 dní) (N = 198)	Kapecitabín (2 500 mg/m ² /deň, 1 - 14. deň každých 21 dní) (N = 201)
Počet udalostí súvisiacich s TTP	121	126
Medián TTP, týždne	23,9	18,3
Pomer rizík	0,72	
(95 % IS)	(0,56; 0,92)	
p-hodnota	0,008	

Nezávislé hodnotenie údajov taktiež preukázalo, že lapatinib podávaný v kombinácii s kapecitabínom v porovnaní so samotným kapecitabínom významne predĺžil čas do progresie ochorenia (Pomer rizík 0,57 [95 % IS 0,43; 0,77] p = 0,0001).

Výsledky aktualizovanej analýzy údajov o celkovom prežívaní k 28. septembru 2007 sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2 Údaje o celkovom prežívaní zo štúdie EGF100151 (lapatinib/kapecitabín)

	Lapatinib (1 250 mg/deň) + kapecitabín (2 000 mg/m ² /deň, 1 - 14. deň každých 21 dní)	Kapecitabín (2 500 mg/m ² /deň, 1 - 14. deň každých 21 dní)
	(N = 207)	(N = 201)
Počet jedincov, ktorí zomreli	148	154
Medián celkového prežívania, týždne	74,0	65,9
Pomer rizík	0,9	
(95 % IS)	(0,71; 1,12)	
p-hodnota	0,3	

V skupine s kombinovanou liečbou došlo k 4 (2 %) progresiám ochorenia do centrálného nervového systému v porovnaní s 13 (6 %) progresiami v skupine so samotným kapecitabínom.

K dispozícii sú údaje o účinnosti a bezpečnosti lapatinibu v kombinácii s kapecitabínom v porovnaní s trastuzumabom v kombinácii s kapecitabínom. Randomizovaná štúdia fázy III (EGF111438) (N = 540) porovnala vplyv oboch režimov na výskyt metastáz do CNS ako miesta prvého relapsu u žien s metastatickým karcinómom prsníka s nadmernou expresiou HER2. Pacientky boli randomizované buď do skupiny liečenej lapatinibom 1 250 mg jedenkrát denne (kontinuálne) plus kapecitabínom (2 000 mg/m²/deň v 1. - 14. deň každých 21 dní), alebo do skupiny liečenej trastuzumabom (nasycovacia dávka 8 mg/kg a následne 6 mg/kg formou infúzie každé 3 týždne) plus kapecitabínom (2 500 mg/m²/deň, v 1. - 14. deň každých 21 dní). Randomizácia bola stratifikovaná podľa toho, či pacientky podstúpili predchádzajúcu liečbu trastuzumabom a podľa počtu predchádzajúcich líní liečby pre metastatické ochorenie. Štúdia bola zastavená, pretože priebežná analýza (N = 475) ukázala nízky výskyt metastáz do CNS a lepšiu účinnosť v skupine liečenej trastuzumabom plus kapecitabínom v zmysle prežívania bez príznakov progresie ochorenia a celkového prežívania (výsledky záverečnej analýzy si pozrite v tabuľke 3).

V skupine liečenej lapatinibom plus kapecitabínom sa u 8 pacientok (3,2 %) vyskytli metastázy do CNS ako miesta prvej progresie ochorenia v porovnaní s 12 pacientkami (4,8 %) v skupine liečenej trastuzumabom plus kapecitabínom.

Účinok lapatinibu na metastázy v CNS

Preukázalo sa, že lapatinib je z hľadiska objektívnej odpovede mierne účinný v liečbe potvrdených metastáz v CNS. V prevencii metastáz v CNS pri metastatickom karcinóme prsníka a pri karcinóme prsníka vo včasnom štádiu sa pozoroval obmedzený účinok.

Tabuľka 3 Analýzy prežívania bez príznakov progresie ochorenia (*progression-free survival*, PFS) a celkového prežívania (*overall survival*, OS) hodnotených skúšajúcimi lekármi

	PFS hodnotené skúšajúcimi lekármi		Celkové prežívanie	
	Lapatinib (1 250 mg/deň) + kapecitabín (2 000 mg/m ² /deň, 1. - 14. deň každých 21 dní)	Trastuzumab (nasycovacia dávka 8 mg/kg a následne 6 mg/kg formou infúzie každé 3 týždne) + kapecitabín (2 500 mg/m ² /deň, 1. - 14. deň každých 21 dní)	Lapatinib (1 250 mg/deň) + kapecitabín (2 000 mg/m ² /deň, 1. - 14. deň každých 21 dní)	Trastuzumab (nasycovacia dávka 8 mg/kg a následne 6 mg/kg formou infúzie každé 3 týždne) + kapecitabín (2 500 mg/m ² /deň, 1. - 14. deň každých 21 dní)
ITT populácia				
N	271	269	271	269
Počet (%) osôb s udalosťou ¹	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
Kaplanov- Meierov odhad, mesiace^a				
Medián (95 % IS)	6,6 (5,7; 8,1)	8,0 (6,1; 8,9)	22,7 (19,5; -)	27,3 (23,7; -)
Stratifikovaný pomer rizík^b				

HR (95 % IS)	1,30 (1,04; 1,64)		1,34 (0,95; 1,90)	
p-hodnota	0,021		0,095	
Osoby, ktoré podstúpili predchádzajúcu liečbu trastuzumabom*				
N	167	159	167	159
Počet (%) osôb s udalosťou ¹	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Medián (95 % IS)	6,6 (5,7; 8,3)	6,1 (5,7; 8,0)	22,7 (20,1;-)	27,3 (22,5; 33,6)
HR (95 % IS)	1,13 (0,85; 1,50)		1,18 (0,76; 1,83)	
Osoby, ktoré nepodstúpili predchádzajúcu liečbu trastuzumabom*				
N	104	110	104	110
Počet (%) osôb s udalosťou ¹	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Medián (95 % IS)	6,3 (5,6; 8,1)	10,9 (8,3; 15,0)	NE ² (14,6; -)	NE ² (21,6; -)
HR (95 % IS)	1,70 (1,15; 2,50)		1,67 (0,94; 2,96)	

IS = interval spoľahlivosti

a. PFS bolo definované ako čas od randomizácie do najskoršieho dátumu progresie ochorenia alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny, alebo do dátumu cenzora.

b. Pikeov odhad pomeru rizika súvisiaceho s liečbou, < 1 označuje nižšie riziko pri lapatinibe plus kapecitabíne v porovnaní s trastuzumabom plus kapecitabínom.

1. Udalosť súvisiaca s PFS je progresia ochorenia alebo úmrtie a udalosť súvisiaca s OS je úmrtie z akejkoľvek príčiny.

2. NE = medián sa nedosiahol.

* *Post-hoc* analýza

Kombinovaná liečba lapatinibom a trastuzumabom

Účinnosť a bezpečnosť lapatinibu v kombinácii s trastuzumabom pri metastatickom karcinóme prsníka boli hodnotené v randomizovanom skúšaní. Vhodnými pacientkami boli ženy s metastatickým karcinómom prsníka v IV. štádiu s amplifikáciou génu ErbB2 (alebo s nadmernou expresiou proteínu), ktoré podstúpili liečbu antracyklínmi a taxánmi. Okrem toho, v súlade s protokolom štúdie, musela byť u pacientok skúšajúcimi lekármi hlásená progresia ochorenia počas ich najposlednejšej liečby metastáz režimom obsahujúcim trastuzumab. Priemerný počet predchádzajúcich režimov obsahujúcich trastuzumab bol tri. Pacientky boli randomizované buď do skupiny liečenej perorálne podávaným lapatinibom v dávke 1 000 mg jedenkrát denne a trastuzumabom v dávke 4 mg/kg podanej formou intravenózne nasycovacej dávky a následne 2 mg/kg intravenózne raz za týždeň (N = 148), alebo do skupiny liečenej perorálne podávaným lapatinibom v dávke 1 500 mg jedenkrát denne (N = 148). Pacientky, u ktorých došlo k objektívnej progresii ochorenia po absolvovaní aspoň 4 týždňov liečby lapatinibom v monoterapii, boli vhodné pre prechod na kombinovanú liečbu. Zo 148 pacientok, ktoré podstúpili liečbu monoterapiou, sa 77 (52 %) pacientok v čase progresie ochorenia rozhodlo, že podstúpi kombinovanú liečbu.

Primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie bolo prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (PFS) a sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi bol výskyt odpovede na liečbu a celkové prežívanie (OS). Priemerný vek bol 51 rokov a 13 % žien bolo 65-ročných alebo starších. Deväťdesiatštyri percent (94 %) žien bolo belošíek. Väčšina pacientok v oboch liečebných skupinách mala postihnutie viscerálnych orgánov (celkovo 215 [73 %] pacientok). Okrem toho malo 150 [50 %] pacientok negatívny stav hormonálnych receptorov. V tabuľke 4 sú poskytnuté súhrnné údaje o cieľových ukazovateľoch účinnosti a údaje o celkovom prežívaní. V tabuľke 5 sú uvedené aj výsledky analýzy podskupín založenej na vopred určenom stratifikačnom faktore (stav hormonálnych receptorov).

Tabuľka 4 Údaje o prežívaní bez príznakov progresie ochorenia a o celkovom prežívaní (lapatinib/trastuzumab)

	Lapatinib a trastuzumab (N = 148)	Samotný lapatinib (N = 148)
Medián PFS¹, týždne (95 % IS)	12,0 (8,1; 16,0)	8,1 (7,6; 9,0)
Pomer rizík (95 % IS)	0,73 (0,57; 0,93)	
P-hodnota	0,008	
Výskyt odpovede na liečbu, % (95 % IS)	10,3 (5,9; 16,4)	6,9 (3,4; 12,3)
Počet osôb, ktoré zomreli	105	113
Medián celkového prežívania¹, mesiace (95 % IS)	14,0 (11,9; 17,2)	9,5 (7,6; 12,0)
Pomer rizík (95 % IS)	0,74 (0,57; 0,97)	
P-hodnota	0,026	

PFS = prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; IS = interval spoľahlivosti.

¹Kaplanove-Meierove odhady

Tabuľka 5 Súhrnné údaje o PFS a OS v štúdiách pri negatívnom stave hormonálnych receptorov

	Medián PFS	Medián OS
Lap+Tras	15,4 týždňa (8,4; 16,9)	17,2 mesiaca (13,9; 19,2)
Lap	8,2 týždňa (7,4; 9,3)	8,9 mesiaca (6,7; 11,8)
HR (95 % IS)	0,73 (0,52; 1,03)	0,62 (0,42; 0,90)

Kombinovaná liečba lapatinibom a letrozolom

Lapatinib bol skúšaný v kombinácii s letrozolom pri liečbe postmenopauzálnych žien s pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka s pozitivitou hormonálnych receptorov (s pozitivitou estrogénového receptora [ER] a/alebo s pozitivitou progesterónového receptora [PgR]).

Štúdia fázy III (EGF30008) bola randomizovaná, dvojito zaslepená a placebom kontrolovaná. Do štúdie boli zaradené pacientky bez predchádzajúcej liečby metastatického ochorenia.

V skupine pacientok s nadmernou expresiou HER2 boli zaradené iba 2 pacientky po predchádzajúcej liečbe trastuzumabom, 2 pacientky po predchádzajúcej liečbe inhibítorom aromatázy a približne polovica z nich bola po predchádzajúcej liečbe tamoxifénom.

Pacientky boli randomizované do skupiny liečenej letrozolom v dávke 2,5 mg jedenkrát denne a lapatinibom v dávke 1 500 mg jedenkrát denne, alebo do skupiny liečenej letrozolom a placebom. Randomizácia bola stratifikovaná podľa lokalizácie ochorenia a podľa času od ukončenia predchádzajúcej adjuvantnej antiestrogénovej liečby. Stav receptora HER2 sa stanovil retrospektívne testami vykonanými v centrálnom laboratóriu. Zo všetkých randomizovaných pacientok malo 219 pacientok nádor s nadmernou expresiou receptora HER2 a tieto pacientky tvorili vopred špecifikovanú, primárnu populáciu pre analýzu účinnosti.

V štúdiu bolo 952 pacientok s HER2-negatívnym nádorom a celkovo 115 pacientok, ktorých nádor nemal potvrdený stav HER2 (chýbajúca vzorka nádoru, chýbajúce výsledky testu, alebo iná príčina).

U pacientok s MBC s nadmernou expresiou HER2 bolo skúšajúcimi lekármi stanovené prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (PFS) významne dlhšie pri liečbe letrozolom a lapatinibom ako pri liečbe letrozolom a placebom. V skupine pacientok s HER2-negatívnym nádorom sa nezistil prínos pre PFS pri porovnaní letrozolu a lapatinibu s letrozolom a placebom (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6 Údaje o prežívaní bez príznakov progresie ochorenia zo štúdie EGF30008 (lapatinib/letrozol)

	Populácia s nadmernou expresiou HER2		Populácia s HER2-negatívnym nádorom	
	N = 111	N = 108	N = 478	N = 474
	Lapatinib 1 500 mg/deň + letrozol 2,5 mg/deň	Letrozol 2,5 mg/deň + placebo	Lapatinib 1 500 mg/deň + letrozol 2,5 mg/deň	Letrozol 2,5 mg/deň + placebo
Medián PFS, týždne (95 % IS)	35,4 (24,1; 39,4)	13,0 (12,0; 23,7)	59,7 (48,6; 69,7)	58,3 (47,9; 62,0)
Pomer rizík	0,71 (0,53; 0,96)		0,90 (0,77; 1,05)	
P-hodnota	0,019		0,188	
Výskyt objektívnej odpovede (<i>objective response rate, ORR</i>)	27,9 %	14,8 %	32,6 %	31,6 %
Pomer šancí	0,4 (0,2; 0,9)		0,9 (0,7; 1,3)	
P-hodnota	0,021		0,26	
Výskyt klinickej prospešnosti (<i>clinical benefit rate, CBR</i>)	47,7 %	28,7 %	58,2 %	31,6 %
Pomer šancí	0,4 (0,2; 0,8)		1,0 (0,7; 1,2)	
P-hodnota	0,003		0,199	

IS= interval spoľahlivosti
Nadmerná expresia HER2 = IHC 3+ a/alebo pozitívny test FISH; HER2 negatívny = IHC 0, 1+ alebo 2+ a/alebo negatívny test FISH
Výskyt klinickej prospešnosti bol definovaný ako úplná a čiastočná odpoveď na liečbu a stabilizácia ochorenia počas > 6 mesiacov.

V čase záverečnej analýzy PFS (s mediánom sledovania 2,64 roka) neboli údaje o celkovom prežívaní konečné a nezistil sa žiaden významný rozdiel medzi liečebnými skupinami v HER2-pozitívnej populácii; toto sa nezmenilo pri dodatočnom sledovaní (medián času sledovania > 7,5 roka; tabuľka 7).

Tabuľka 7 Výsledky celkového prežívania (OS) zo štúdie EGF30008 (len v HER2-pozitívnej populácii)

	Lapatinib 1 500 mg/deň + letrozol 2,5 mg/deň N = 111	Letrozol 2,5 mg/deň + placebo N = 108
Vopred plánovaná analýza OS (vykonaná v čase záverečnej analýzy PFS, 3. jún 2008)		
Medián sledovania (roky)	2,64	2,64
Úmrtia (%)	50 (45)	54 (50)
Pomer rizík ^a (95 % IS), p-hodnota ^b	0,77 (0,52; 1,14); 0,185	
Záverečná analýza OS (post-hoc analýza, 7. august 2013)		
Medián sledovania (roky)	7,78	7,55
Úmrtia (%)	86 (77)	78 (72)
Pomer rizík (95 % IS), p-hodnota	0,97 (0,07; 1,33); 0,848	
Mediánové hodnoty z Kaplanovej-Meierovej analýzy; HR a p-hodnoty z Coxových regresných modelov upravených na dôležité prognostické faktory.		
a. Odhad pomeru rizika pre liečbu, kde < 1 označuje nižšie riziko pri letrozole 2,5 mg + lapatinibe 1 500 mg v porovnaní s letrozolom 2,5 mg + placebom.		
b. P-hodnota z Coxovho regresného modelu stratifikovaného podľa lokalizácie ochorenia a predchádzajúcej adjuvantnej liečby pri skríningu.		

Účinok lapatinibu na QT interval bol hodnotený v jednoducho zaslepenej, placebo kontrolovanej jedno sekvenčnej štúdií (placebo a účinná liečba) so skríženým dizajnom u pacientov s pokročilými solídnymi tumormi (EGF114271) (n = 58). Počas 4-dennej liečebnej periódy boli pacientom najprv podané tri dávky placeba v 12-hodinovom odstupe, t.j. ráno a večer v 1. deň a ráno na 2. deň. Nasledovali tri 2 000 mg dávky lapatinibu podané rovnakým spôsobom. Merania, vrátane elektrokardiogramov (EKG) a farmakokinetických vzoriek, boli odobrané na začiatku a v rovnakých časových bodoch počas 2. a 4. dňa.

V hodnotiteľnej populácii (n = 37) bol maximálny priemer $\Delta\Delta QTcF$ (90 % IS) 8,75 ms (4,08; 13,42) pozorovaný po 10 hodinách po užití tretej 2 000 mg dávky lapatinibu. Hodnota $\Delta\Delta QTcF$ presiahla hranicu 5 ms a pri hornom 90 % IS presiahla hranicu 10 ms vo viacerých časových bodoch. Výsledky z farmakodynamickej populácie (n = 52) boli v súlade s tými z hodnotiteľnej populácie (maximálna hodnota $\Delta\Delta QTcF$ (90 % IS) 7,91 ms (4,13; 11,68) pozorované po 10 hodinách od užitia tretej 2 000 mg dávky lapatinibu).

Medzi plazmatickou koncentráciou lapatinibu a $\Delta\Delta QTcF$ je pozitívny vzťah. Lapatinib dosiahol priemernú maximálnu koncentráciu 3 920 (3 450-4 460) ng/ml (geometrický priemer/95% IS) prekračujúc hodnoty geometrického priemeru $C_{max,ss}$ a 95% IS zaznamenané pri schválenom dávkovacom režime. Ďalšie zvýšenie maxima expozície lapatinibu možno očakávať, ak sa lapatinib opakovane užije s jedlom (pozri časti 4.2 a 5.2) alebo súbežne so silnými inhibítormi CYP3A4. Pri súbežnom podaní lapatinibu so silnými inhibítormi CYP3A4 možno očakávať predĺženie QTc intervalu o 16,1 ms (12,6-20,3 ms), ako bolo preukázané v modelovej prognóze (pozri časť 4.4).

Vplyv jedla na expozíciu lapatinibu

Biologická dostupnosť, a teda aj plazmatické koncentrácie lapatinibu sú zvýšené vplyvom jedla, v závislosti od obsahu jedla a času jeho príjmu. Podanie lapatinibu jednu hodinu po jedle má za následok približne 2- až 3-násobne vyššiu systémovú expozíciu v porovnaní s jeho podaním jednu hodinu pred jedlom (pozri časti 4.5 a 5.2).

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s lapatinibom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s karcinómom prsníka (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť po perorálnom podaní lapatinibu nie je známa, je však neúplná a variabilná (približne 70 % koeficient odchýlky v AUC). Koncentrácie v sére sa objavujú s priemerným časovým oneskorením 0,25 hodiny (rozsah 0 až 1,5 hodiny). Maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) lapatinibu sa dosiahnu približne do 4 hodín po podaní. Podávanie dennej dávky 1 250 mg vedie ku geometrickému priemeru (koeficient odchýlky) C_{max} v rovnovážnom stave v hodnote 2,43 (76 %) $\mu\text{g/ml}$ a AUC v hodnote 36,2 (79 %) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$.

Systémová expozícia lapatinibu je zvýšená pri podávaní s jedlom. Pri podávaní s jedlom s nízkym obsahom tuku (5 % tuk [500 kalórií]) bola hodnota AUC lapatinibu približne 3-násobne vyššia (C_{max} približne 2,5-násobne vyššia) a pri podávaní s jedlom s vysokým obsahom tuku (50 % tuk [1 000 kalórií]) bola hodnota AUC lapatinibu približne 4-násobne vyššia (C_{max} približne 3-násobne vyššia), v porovnaní s podaním nalačno. Systémová expozícia lapatinibu je tiež ovplyvnená časom jeho podania vo vzťahu k príjmu jedla. V porovnaní s podaním 1 hodinu pred raňajkami s nízkym obsahom tuku bola priemerná hodnota AUC lapatinibu približne 2-násobne vyššia a 3-násobne vyššia, keď sa lapatinib podal 1 hodinu po jedle s nízkym obsahom tuku a po jedle s vysokým obsahom tuku, v uvedenom poradí.

Distribúcia

Lapatinib sa vo veľkej miere (viac ako z 99 %) viaže na albumín a alfa-1 kyslý glykoproteín. Štúdie *in vitro* poukazujú na to, že lapatinib je substrát pre transportéry BCRP (ABCG1) a p-glykoproteín (ABCB1). V podmienkach *in vitro* sa taktiež dokázalo, že lapatinib v klinicky významných koncentráciách (hodnoty IC_{50} sa rovnali 2,3 $\mu\text{g/ml}$) inhibuje tieto efluxné transportéry ako aj transportér OATP 1B1, ktorý je zodpovedný za vychytávanie v pečeni. Klinický význam týchto účinkov na farmakokinetiku iných liekov alebo na farmakologický účinok iných protinádorových liekov nie je známy.

Biotransformácia

Lapatinib je intenzívne metabolizovaný, predovšetkým prostredníctvom CYP3A4 a CYP3A5 a v malej miere prostredníctvom CYP2C19 a CYP2C8, na rôzne oxidačné metabolity, z ktorých žiaden nepredstavuje viac ako 14 % dávky zistenej v stolici alebo 10 % koncentrácie lapatinibu v plazme.

Lapatinib v klinicky významných koncentráciách inhibuje *in vitro* CYP3A (hodnota K_i je 0,6 až 2,3 $\mu\text{g/ml}$) a CYP2C8 (0,3 $\mu\text{g/ml}$). V mikrozómoch ľudskej pečene lapatinib významne neinhiboval nasledujúce enzýmy: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6 alebo enzýmy UGT (v podmienkach *in vitro* boli hodnoty IC_{50} vyššie alebo rovné 6,9 $\mu\text{g/ml}$).

Eliminácia

Polčas lapatinibu meraný po jednorazových dávkach sa zvyšuje so zvyšujúcou sa dávkou. Podávanie dennej dávky lapatinibu však vedie k dosiahnutiu rovnovážneho stavu do 6 až 7 dní, čo svedčí o efektívnom polčase 24 hodín. Lapatinib je vylučovaný predovšetkým metabolizmom sprostredkovaným CYP3A4/5. K vylučovaniu môže prispievať aj biliárna exkrécia. Lapatinib a jeho metabolity sa vylučujú hlavne stolicou. Množstvo nezmeneného lapatinibu zisteného v stolici predstavuje priemerne 27 % (rozsah 3 až 67 %) perorálnej dávky. Menej ako 2 % podanej perorálnej dávky (vo forme lapatinibu a metabolitov) sa vylúčia močom.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika lapatinibu nebola osobitne skúmaná u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu. Dostupné údaje svedčia o tom, že u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika lapatinibu bola skúmaná u pacientov so stredne ťažkou ($n = 8$) (Childovo-Pughovo skóre 7-9) alebo ťažkou ($n = 4$) (Childovo-Pughovo skóre väčšie ako 9) poruchou funkcie pečene a u 8 zdravých kontrolných osôb. Systémová expozícia (AUC) lapatinibu po jednorazovej perorálnej 100 mg dávke sa zvýšila o približne 56 % u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a o 85 % u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa má lapatinib podávať opatrne (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Lapatinib bol skúmaný u brezivých potkanov a králikov, ktorým bola podávaná perorálna dávka 30, 60 a 120 mg/kg/deň. Nezistili sa žiadne teratogénne účinky; u potkanov sa však po dávke ≥ 60 mg/kg/deň (4-násobok očakávanej klinickej expozície u ľudí) vyskytli mierne anomálie (pupková artéria len na ľavej strane, krčné rebro a predčasná osifikácia). U králikov bolo podávanie lapatinibu spojené s toxickými účinkami na matku po dávke 60 mg/kg/deň (8 % očakávanej klinickej expozície u ľudí) a po dávke 120 mg/kg/deň (23 % očakávanej klinickej expozície u ľudí) a s potratmi po dávke 120 mg/kg/deň. Podávanie dávky ≥ 60 mg/kg/deň viedlo k zníženiu telesnej hmotnosti plodov a miernym zmenám skeletu. V štúdií prenatálneho a postnatálneho vývoja na potkanoch viedlo podávanie dávky 60 mg/kg/deň alebo vyššej dávky (5-násobok očakávanej klinickej expozície u ľudí) k skrátenému prežívaniu mláďat v období od narodenia do 21. dňa po narodení. V tejto štúdií bola

najvyššia dávka bez nežiaduceho účinku 20 mg/kg/deň.

V štúdiách karcinogenity s perorálnym podávaním lapatinibu sa pozorovali závažné kožné lézie pri najvyšších testovaných dávkach, pri ktorých sa dosiahla expozícia, stanovená podľa AUC, až dvojnásobne vyššia u myší a samcov potkanov a až 15-násobne vyššia u samíc potkanov ako expozícia dosiahnutá u ľudí po podávaní 1 250 mg lapatinibu jedenkrát denne. U myší sa známky karcinogenity nepreukázali. U potkanov bol výskyt benígneho hemangiómu mezenterických lymfatických uzlín v niektorých skupinách vyšší ako u kontrolných zvierat. Taktiež sa zistil zvýšený výskyt obličkových infarktov a papilárnej nekrózy u samíc potkanov, a to pri expozíciách 7- až 10-násobne vyšších ako expozícia dosiahnutá u ľudí po podávaní 1 250 mg lapatinibu jedenkrát denne. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy.

U potkaních samcov alebo samíc sa nezistili žiadne účinky na funkciu gonád, párenie alebo fertilitu po dávkach do 120 mg/kg/deň (samice) (8-násobok očakávanej klinickej expozície u ľudí) a do 180 mg/kg/deň (samce) (3-násobok očakávanej klinickej expozície u ľudí). Nie je známy účinok na fertilitu u ľudí.

Lapatinib nemal klastogénne alebo mutagénne účinky v súbore testov zahŕňajúcich test chromozómových aberácií v bunkách čínskeho škrečka, Amesov test, test chromozómových aberácií v ľudských lymfocytoch a *in vivo* test chromozómových aberácií v bunkách kostnej drene potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

celulóza, mikrokryštalická (typ 101) (E 460)
povidón K30 (E 1201)
karboxymetylškrob A, sodná soľ
stearát horečnatý (E470b)

Obal tablety

hypromelóza 2910 (3 mPa.s a 6 mPa.s) (E 464)
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 400 (E 1521)
polysorbát 80 (E 433)
žltý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Lapatinib Stada sa dodáva buď v blistrových baleniach alebo vo fľašiach.

Blistrové balenia

Podávanie kombinácie Lapatinibu Stada/kapecitabínu

Každé balenie Lapatinibu Stada obsahuje 70 filmom obalených tabliet vo fóliovaných blistroch (hliník-OPA/ALU/PVC), z ktorých každý obsahuje 10 tabliet.

Každé balenie Lapatinibu Stada obsahuje 70 x 1 filmom obalenú tabletu v perforovaných fóliovaných blistroch s jednotlivými dávkami (hliník-OPA/ALU/PVC), z ktorých každý obsahuje 10 tabliet.

Multibalenia obsahujú 140 (2 balenia po 70) filmom obalených tabliet vo fóliovaných blistroch (hliník-OPA/ALU/PVC).

Multibalenia obsahujú 140 x 1 (2 balenia po 70 x 1) filmom obalenú tabletu v perforovaných fóliovaných blistroch s jednotlivými dávkami (hliník-OPA/ALU/PVC).

Podávanie kombinácie Lapatinibu Stada/inhibítora aromatázy

Každé balenie Lapatinibu Stada obsahuje 84 filmom obalených tabliet vo fóliovaných blistroch (hliník-OPA/ALU/PVC), z ktorých každý obsahuje 6 tabliet.

Každé balenie Lapatinibu Stada obsahuje 84 x 1 filmom obalenú tabletu v perforovaných fóliovaných blistroch s jednotlivými dávkami (hliník-OPA/ALU/PVC), z ktorých každý obsahuje 6 tabliet.

Fľaše

Lapatinib Stada sa taktiež dodáva vo fľašiach z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s detským bezpečnostným uzáverom z polypropylénu obsahujúcich 84 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0038/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2026