

Tykerb

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Comprimidos revestidos

250 mg

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Tykerb®

ditosilato de lapatinibe

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos de 250 mg em cartuchos com 70 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de **Tykerb®** contém:

ditosilato de lapatinibe mono-hidratado..... 405 mg (equivalentes a 250 mg de lapatinibe)

excipientes*.....q.s.p..... 1 comprimido

* 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.

II - 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 superexpressem 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 superexpressem 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

	Avaliação Independente	
Resultados de eficácia	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 a 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 ≥ 1 linha). O estudo foi interrompido quando uma análise interina pré-planejada (N=475) revelou eficácia superior do braço de trastuzumabe mais capecitabina em 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 antraciclina 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 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 (%)	10,3	6,9

(IC 95%)	(5,9; 16,4)	(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	14,0	9,5
(IC 95%)	(11,9; 17,2)	(7,6; 12,0)
<i>Hazard ratio</i> , 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)
<i>Hazard ratio</i>	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 post-hoc, 07 de Agosto de 2013)		
Acompanhamento Médio (anos)	7.78	7.55
Óbitos	86 (77%)	78 (72%)
Hazard Ratio, IC 95%	0.97 (0.07,1.33)	
valor de p	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 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.

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_{max}) 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_{max} de 2,43 (de 1,57 a 3,77) µg/mL e dos valores de AUC de 36,2 (de 23,4 a 56,0) µg.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_{max} 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 (IC₅₀ 2.3µg/mL), BCRP (IC₅₀ 0.014 µg/mL), assim como o transportador de captação hepática OATP1B1 (IC₅₀ 2.3µg/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 IC₅₀ *in vitro* foram maiores ou igual a 6.9µg/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 µg/mL) e da CYP2C8 (0,3 µg/mL) *in vitro* em concentrações clinicamente relevantes. Não demonstrou ação inibidora significativa das enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6, existentes em microsomos do fígado humano, nem das enzimas UGT (os valores de IC₅₀ *in vitro* se mostraram iguais ou superiores a 6,9 µg/mL).

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

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

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 relatos de 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 todas as pacientes antes de iniciar o tratamento com **Tykerb®** para assegurar que a fração basal 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 pequena elevação, dose-dependente, do intervalo QTc foi observada em um estudo aberto, não controlado, de escalonamento da dose de **Tykerb®** em pacientes com câncer avançado. Devem ser tomadas precauções se **Tykerb®** for administrado que tenham ou possam desenvolver prolongamento de QTc. Estas condições incluem pacientes com hipocalcemia ou hipomagnesemia, síndrome congênita do QT longo, pacientes administrando medicamentos antiarrítmicos ou outros medicamentos que levam ao 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 relatos de 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. A hepatotoxicidade pode ser grave, e houve relatos de morte, embora a relação com **Tykerb®** seja incerta. A hepatotoxicidade pode ocorrer depois de alguns dias ou até vários 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 quatro ou seis semanas durante o tratamento e conforme indicação clínica. Se as alterações da função hepática forem graves, deve-se descontinuar o tratamento com **Tykerb®**, e as pacientes não mais receberão o fármaco (ver Reações Adversas).

Pacientes que apresentam 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 randomizado de **Tykerb®** em monoterapia (n=1.194), o risco global de dano hepático (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 preexistente, recomenda-se a redução da dose. Se houver desenvolvimento de hepatotoxicidade grave durante o tratamento, deve-se descontinuar a administração de **Tykerb®**, e as pacientes não mais receberão o fármaco (ver Posologia e Modo de Usar; e Populações Especiais, em Propriedades Farmacocinéticas).

Diarreia: O uso de **Tykerb®** tem sido associado à diarreia, às vezes intensa (ver Reações adversas). Esta 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, aproximadamente, 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 proativo dessa reação com substâncias antidiarreicas, como loperamida, após a primeira alteração nas fezes é importante. Quadros de diarreia mais grave talvez exijam a administração oral ou intravenosa de fluidos e eletrólitos, uso de antibióticos como fluoroquinolona (especialmente se a diarreia for persistente por mais de 24 horas, com febre ou neutropenia grau 3 ou 4), além da suspensão ou interrupção da terapia com **Tykerb®** (ver Atraso e Redução de dose e Outras toxicidades, em Posologia e Modo de Usar).

Tratamento concomitante com inibidores ou indutores de CYP3A4: O tratamento concomitante com inibidores ou indutores de CYP3A4 deve ser conduzido com cautela devido ao risco de aumento ou de redução da exposição ao lapatinibe (ver Interações Medicamentosas).

Reações cutâneas graves

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

Populações especiais

Crianças

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

Idosos

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.

Teratogenicidade

O lapatinibe foi estudado em ratas e coelhas grávidas que receberam doses orais de 30, 60 e 120 mg / kg / dia. 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 (6,4 vezes a exposição clínica humana com administração de 1250 mg de lapatinibe e 2000 mg/m² de capecitabina). Em coelhas, o lapatinibe foi associado com toxicidade materna em 60 e 120 mg / kg / dia (6,5% e 19% do esperado da exposição clínica humana com administração de 1250 mg de lapatinibe e 2000 mg/m² de capecitabina, respectivamente) e de abortos a 120 mg / kg / dia. A toxicidade materna foi associada com a diminuição do peso corporal fetal, e variações esqueléticas menores. No estudo do desenvolvimento pré e pós-natal com ratas, uma diminuição na sobrevivência dos filhotes ocorreu entre o nascimento e 21 dias após o parto, em doses de 60 mg / kg / dia ou superior (3,3 vezes a exposição clínica humana esperada em humanos administrando-se 1250 mg de lapatinibe e 2000 mg/m² de capecitabina). A maior dose que não teve efeito para este estudo foi de 20 mg / kg / dia.

Carcinogenicidade

Em estudos de carcinogenicidade oral com lapatinibe, lesões cutâneas graves foram observadas com as doses mais altas testadas, que produziu exposições com base na AUC até 1,7 vezes em camundongos e ratos do sexo masculino, e até 12 vezes em ratas, em comparação com os seres humanos quando foram administrados 1250 mg de lapatinibe e 2000 mg/m² de capecitabina. Não houve evidência de carcinogenicidade em ratos. Nestes, a incidência de hemangioma benigno dos linfonodos mesentéricos foi maior em alguns grupos do que em controles simultâneos, mas foi dentro da escala de fundo. Houve também um aumento de infartos e necrose papilar renal em ratos fêmeas em exposições de 6 a 8 vezes em comparação com os seres humanos administrando-se 1250 mg de lapatinibe e 2000 mg/m² de capecitabina. A relevância desses achados 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 humanos e um ensaio de aberrações cromossômicas em medula óssea de ratos *in vivo*.

Gravidez e lactação

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados sobre **Tykerb®** em gestantes. O efeito deste medicamento na gestação humana é desconhecido. **Tykerb®** deve ser usado durante a gravidez somente se os benefícios esperados justificarem o risco potencial ao feto. O médico deve aconselhar as mulheres em idade reprodutiva a adotar métodos de contracepção adequados e a evitar a gravidez durante o tratamento com **Tykerb®**.

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.

Lactação

Não há dados sobre a excreção do lapatinibe no leite humano. Uma vez que muitas substâncias são excretadas no leite humano e em virtude do potencial do lapatinibe de causar reações adversas em crianças na fase da amamentação, recomenda-se que a mulher interrompa a lactação caso esteja sob tratamento com **Tykerb®**.

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 Farmacocinética). Assim sendo, os inibidores e os indutores dessa enzima podem alterar a farmacocinética do lapatinibe.

A administração concomitante de **Tykerb®** e de inibidores de CYP3A4 conhecidos (como cetoconazol, itraconazol ou suco de toranja [*grapefruit*]) deve ser conduzida com cautela, e 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 uma semana antes que a dose de **Tykerb®** seja ajustada de forma ascendente até a dose indicada.

A coadministração de **Tykerb®** e de indutores conhecidos de CYP3A4 (como rifampicina, carbamazepina e fenitoína) deve ser feita com 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 até 4.500 mg/dia ou de 1500mg/dia até 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 tratadas com indutores potentes de CYP3A4. Em caso de descontinuação do indutor potente, deve-se reduzir a dose do lapatinibe durante aproximadamente duas semanas até atingir a dose indicada.

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, é preciso ter cuidado quando se usa **Tykerb®** em pacientes pré-tratadas com inibidores da bomba de prótons.

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 dosagem de **Tykerb®** no uso concomitante com medicamentos orais cujas janelas terapêuticas sejam substratos dessas enzimas deve ser feita com cautela (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

O lapatinibe inibe a enzima CYP2C8 *in vitro* em concentrações clinicamente relevantes. Portanto, a dosagem de **Tykerb®** deve ser feita com cautela no uso concomitante 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) (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 severidade 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_{max} 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.

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 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 aproximado de 98% na AUC da digoxina. Portanto, a dosagem de **Tykerb®** no uso concomitante de medicamentos cujas janelas terapêuticas sejam substratos da Pgp deve ser feita com 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) e de OATP1B1 (como a rosuvastatina) [ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas].

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

A biodisponibilidade do lapatinibe é afetada pelos alimentos (ver Posologia e Modo de Usar e Propriedades Farmacocinéticas, 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). Consulte a bula dos medicamentos usados em combinação com **Tykerb®** para detalhes relevantes sobre Posologia, Contraindicações e Dados de Segurança.

Posologia

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 cinco 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 1º ao 14º dia de cada ciclo), interrompendo-se sua administração do dia 15 ao dia 21 (do 15º ao 21º 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, quatro comprimidos) uma vez ao dia continuamente, quando ingerido em combinação com trastuzumabe.

A dose recomendada de trastuzumabe é de 4 mg/kg, administrada 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, seis 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

Reações cardíacas (ver Advertências e Precauções)

Tykerb® deve ser suspenso 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 aquém 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.

Outras toxicidades (ver Advertências e Precauções e Reações Adversas)

Pode-se considerar a suspensão ou a interrupção do tratamento com **Tykerb®** quando 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, quando a toxicidade melhorar para grau 1 ou menos. Se houver recorrência da toxicidade, então 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).

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.

Populações especiais

Insuficiência renal

Não há experiência do uso de **Tykerb®** em pacientes com disfunção renal significativa, mas 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, na seção Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

Insuficiência hepática

O lapatinibe é metabolizado no fígado. A disfunção hepática moderada associou-se ao aumento de 56% na exposição sistêmica, enquanto a disfunção grave relacionou-se a 85% de aumento. A administração de **Tykerb®** a pacientes com disfunção hepática deve ser feita com cuidado em virtude da maior exposição à substância. 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 para pacientes com insuficiência hepática grave, assim como o ajuste da 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, na seção Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

Crianças

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

Idosos

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

Tabela 7. Exposição em pacientes idosas

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%)

De modo geral, não foram observadas diferenças na segurança nem eficácia desses esquemas de tratamento em função da idade. Outros dados relatados da experiência clínica não apontaram diferenças entre as respostas obtidas de pacientes idosas e de pacientes mais jovens. Não é possível desconsiderar uma maior sensibilidade em pacientes idosas.

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 mais de 20 mil pacientes, das quais 198 receberam **Tykerb®** em combinação com capecitabina, 149 pacientes receberam **Tykerb®** em combinação com trastuzumabe, e 654 receberam **Tykerb®** em combinação com letrozol (ver Estudos Clínicos, em Resultados de Eficácia).

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

Reações muito comuns (>1/10): anorexia, diarreia (que pode levar à desidratação^{1,2} – Ver Posologia e Modo de Usar - Atraso e redução de dose e Advertências e Precauções); náuseas; vômitos; erupção cutânea² (inclusive dermatite acneiforme - Ver Posologia e Modo de Usar - Atraso e redução de dose e Advertências e Precauções); fadiga.

Reações comuns (>1/100 e <1/10): Queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo* (Ver Posologia e Modo de Usar - Atraso e redução de dose e Advertências e Precauções); paroníquia

*Informou-se que as reduções da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) ocorreram em cerca de 1% das pacientes e se mostraram assintomáticas em mais de 90% dos casos. Essas reações foram resolvidas ou melhoraram em mais de 70% dos casos mediante a suspensão do tratamento com **Tykerb®**. Observaram-se reduções sintomáticas da FEVE em cerca de 0,3% das pacientes que receberam **Tykerb®**. Os eventos adversos registrados incluíram dispneia, insuficiência cardíaca e palpitações. Todos os eventos foram imediatamente resolvidos com a descontinuação de **Tykerb®**.

Reações incomuns (>1/1000 e <1/100): doença pulmonar intersticial, pneumonite; hiperbilirrubinemia**, hepatotoxicidade.

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

Reação rara (>1/10.000 e <1/1000): reações de hipersensibilidade, inclusive anafilaxia (ver Contraindicações)

¹A maioria dos episódios de diarreia foi de grau 1 ou 2.

²A diarreia e a erupção cutânea foram, em geral, reações leves e não resultaram na interrupção do tratamento com **Tykerb®**. A diarreia responde satisfatoriamente ao tratamento proativo (ver Advertências e Precauções). Na maioria dos casos, as erupções cutâneas se mostraram transitórias.

Reações adversas com Tykerb® em combinação com capecitabina:

As reações adversas relatadas a seguir foram associadas ao uso de **Tykerb®** em combinação com capecitabina:

Além das reações adversas observadas com o uso de **Tykerb®** em monoterapia, houve relatos de reações adversas adicionais, descritas a seguir, associadas à combinação de **Tykerb®** com capecitabina, com diferença de frequência de mais de 5% em comparação ao uso isolado de capecitabina. Esses dados baseiam-se na exposição de 198 pacientes à combinação.

Reações muito comuns (>1/10): dispepsia; pele seca

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

Reações muito comuns (>1/10): estomatite, constipação e dores abdominais; eritrodismetria palmoplantar; inflamação de mucosas; dores nas extremidades; dores nas costas; insônia.

Reação comum (>1/100 e <1/10): cefaleia.

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 Advertências e Precauções - Toxicidade Cardíaca). 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, houve relatos de reações adversas adicionais, descritas a seguir, associadas à combinação de **Tykerb®** com letrozol, com diferença de frequência de mais de 5% em comparação ao uso isolado de letrozol. Esses dados baseiam-se na exposição de 654 pacientes à combinação.

Reações muito comuns (>1/10): epistaxe, pele seca, alopecia.

Dados Pós-comercialização

Os dados pós-comercialização são condizentes com os dados dos estudos clínicos.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação 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 Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, 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 é de 1.800 mg, uma vez por dia.

A ingestão mais frequente de **Tykerb®** 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 em pacientes tratadas 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.

Tratamento: **Tykerb®** não apresenta excreção renal significativa e é fortemente ligado às proteínas plasmáticas; portanto, acredita-se que a hemodiálise não seja um método eficaz para acelerar a eliminação de **Tykerb®**.

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.

III - DIZERES LEGAIS

M.S: 1.0107.0264

Farm. Resp.:

Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N° 18875

Fabricado por: Glaxo Operations UK Limited
Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Inglaterra
Embalado por:
Glaxo Operations UK Limited
Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Inglaterra
ou
Glaxo Wellcome S.A.
Avenida de Extremadura, 3-09400 - Aranda de Duero (Burgos) - Espanha

Registrado e Importado por: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10



SAC
Serviço de Atendimento ao Consumidor GSK
0800 701 22 33

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Tykerb_COM_REV_GDS18_IPI19_L0544



Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
30/08/2013	0728790/13-9	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/08/2013	0728790/13-9	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/08/2013	<u>VPS</u> -Dizeres Legais – Farmacêutico Responsável -Interações Medicamentosas -Advertências e Precauções <u>VP</u> -Dizeres Legais – Farmacêutico Responsável	VP e VPS	250 mg com rev ct bl al/al x 70 (emb hosp) 250 mg com rev fr plas opc x 70 (emb hosp)
06/11/2013	0935174/13-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/11/2013	0935174/13-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/11/2013	<u>VPS</u> - Identificação do medicamento/composição - Contraindicações -Interações Medicamentosas -Advertências e Precauções <u>VP</u> - Identificação do medicamento/composição - O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP e VPS	250 mg com rev ct bl al/al x 70 (emb hosp) 250 mg com rev fr plas opc x 70 (emb hosp)
21/07/2014	0582073/14-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/06/2014	0452009/14-2	Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	21/07/2014	<u>VPS</u> - Indicações – - Resultados de eficácia - Advertências e precauções - Posologia e modo de usar - Reações adversas <u>VP</u> - Para que este medicamento é indicado? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	250 mg com rev ct bl al/al x 70 (emb hosp) 250 mg com rev fr plas opc x 70 (emb hosp)
21/01/2015	0054202/15-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2014	0770101/14-2	10294 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de rotulagem - Nova destinação	08/01/2015	<u>VPS</u> - Dizeres Legais <u>VP</u> Dizeres Legais	VP e VPS	250 mg com rev ct bl al/al x 70 (emb hosp) 250 mg com rev fr plas opc x 70 (emb hosp)

24/04/2015	Não se aplica	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/04/2015	Não se aplica	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/04/2015	<u>VPS</u> - Resultados de Eficácia - Advertências e Precauções - Posologia e Modo de usar <u>VP</u> - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	250 mg com rev ct bl al/al x 70 (emb hosp) 250 mg com rev fr plas opc x 70 (emb hosp)
------------	---------------	--	------------	---------------	--	------------	--	-------------	--