

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tyverb® 250 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Lapatinibditosilat 1 H₂O, entsprechend 250 mg Lapatinib.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Ovale bikonvexe gelbe Filmtabletten, die auf einer Seite mit der Prägung "GS XJG" versehen sind.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Tyverb ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit Brustkrebs, deren Tumore HER2 (ErbB2) überexprimieren:

- in Kombination mit Capecitabin bei Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft (siehe Abschnitt 5.1).
- In Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positiver metastasierter Erkrankung, die derzeit nicht für eine Chemotherapie vorgesehen sind. Die Patientinnen in der Zulassungsstudie waren nicht mit Trastuzumab oder einem Aromatase-Inhibitor vorbehandelt (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Eine Behandlung mit Tyverb sollte nur durch einen in der Anwendung von Zytostatika erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

HER2 (ErbB2)-überexprimierende Tumore sind definiert durch IHC3+, oder IHC2+ mit Genamplifikation oder Genamplifikation allein. Die Bestimmung des HER2-Status sollte mittels präziser und validierter Testmethoden durchgeführt werden.

Die Tagesdosis von Tyverb sollte nicht aufgeteilt werden. Tyverb sollte entweder mindestens eine Stunde vor oder mindestens eine Stunde nach dem Essen eingenommen werden. Um die Variabilität beim einzelnen Patienten zu minimieren, sollte die Gabe von Lapatinib in Bezug auf die Nahrungsaufnahme standardisiert werden, zum Beispiel durch Einnahme immer vor einer Mahlzeit (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2 zu Informationen zur Resorption).

Vergessene Dosen sollten nicht ersetzt, sondern die Einnahme mit der nächsten anstehenden Tagesdosis fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.9).

Die Information zur Verschreibung des gleichzeitig gegebenen Arzneimittels muss für relevante Informationen zur Dosierung einschließlich Dosisreduktionen, Gegenanzeigen und Sicherheitsinformationen zu Rate gezogen werden.

Dosierungsanleitung für die Kombination Tyverb/Capecitabin

Die empfohlene Dosis für Tyverb beträgt 1250 mg (d. h. fünf Tabletten) einmal täglich, fortlaufend eingenommen.

Die empfohlene Dosis für Capecitabin beträgt 2000 mg/m²/Tag, aufgeteilt in 2 Einzelgaben im Abstand von 12 Stunden an den Tagen 1-14 eines 21-tägigen Behandlungszyklus (siehe Abschnitt 5.1). Capecitabin sollte zu den Mahlzeiten oder innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Es wird auf die Information zur Verschreibung von Capecitabin verwiesen.

Dosierungsanleitung für die Kombination Tyverb/Aromatase-Inhibitor

Die empfohlene Dosis für Tyverb beträgt 1500 mg (d. h. sechs Tabletten) einmal täglich, fortlaufend eingenommen.

Lesen Sie bitte die Angaben zur Dosierung in der Information zur Verschreibung des gleichzeitig gegebenen Aromatase-Inhibitors.

Dosisintervallverlängerung und Dosisreduktion Kardiale Ereignisse

Tyverb sollte abgesetzt werden bei Patienten mit Symptomen, die mit einer verringerten linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) vom Grad 3 oder höher nach den Toxizitätskriterien des nationalen Krebsinstituts der USA (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) verbunden sind oder deren LVEF unterhalb des unteren Grenzwerts für den Normbereich der jeweiligen Einrichtung abfällt (siehe Abschnitt 4.4). Nach einer Mindestzeit von 2 Wochen kann die Behandlung mit Tyverb mit einer reduzierten Dosis (1000 mg/Tag bei Gabe mit Capecitabin oder 1250 mg/Tag bei Gabe mit einem Aromatase-Inhibitor) wieder aufgenommen werden, wenn die LVEF wieder im Normalbereich liegt und der Patient asymptomatisch ist.

Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

Tyverb sollte bei Patienten mit pulmonalen Symptomen vom Grad 3 und höher nach NCI CTCAE abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Toxizitäten

Ein Absetzen oder eine Unterbrechung der Behandlung mit Tyverb sollte in Betracht gezogen werden, wenn ein Patient eine Toxizität vom Grad 2 oder höher nach NCI CTCAE entwickelt. Wenn sich die Toxizität auf Grad 1 oder niedriger verbessert, kann die Behandlung in einer Dosierung von 1250 mg/Tag bei Gabe mit Capecitabin oder 1500 mg/Tag bei Gabe mit einem Aromatase-Inhibitor wieder aufgenommen werden. Wenn die Toxizität wieder auftritt, sollte die Behandlung mit Tyverb mit einer verringerten Dosis (1000 mg/Tag bei Gabe mit Capecitabin oder 1250 mg/Tag bei Gabe mit einem Aromatase-Inhibitor) wieder aufgenommen werden.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung notwendig. Vorsicht wird empfohlen bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen, da keine Erfahrungen mit Tyverb bei dieser Patientengruppe vorliegen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Tyverb sollte bei schweren Leberfunktionsstörungen abgesetzt und die Patienten sollten nicht erneut behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Gabe von Tyverb bei Patienten mit mittleren bis schweren Leberfunktionsstörungen sollte wegen der erhöhten Arzneimittel-Exposition mit Vorsicht erfolgen. Es liegen keine ausreichenden

Daten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor, um eine Empfehlung zur Dosisanpassung geben zu können (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Tyverb wird nicht empfohlen für die Anwendung bei pädiatrischen Patienten aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Tyverb und Capecitabin bei Patienten ab 65 Jahren vor.

In der klinischen Studie der Phase III mit Tyverb in Kombination mit Letrozol waren 44 % der Gesamtzahl der Patienten mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs (Intent-to-Treat-Population N = 462) ≥ 65 Jahre. Insgesamt wurden keine Unterschiede in der Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Tyverb und Letrozol bei diesen Patienten und Patienten mit einem Alter von weniger als 65 Jahren gefunden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lapatinib wurde mit Berichten über eine verringerte linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Lapatinib wurde bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz nicht untersucht. Vorsicht ist geboten, wenn Tyverb Patienten mit Zuständen, die die Funktion des linken Ventrikels beeinträchtigen könnten (einschließlich einer gemeinsamen Gabe mit potenziell kardiotoxischen Arzneimitteln), gegeben wird. Vor Beginn der Behandlung mit Tyverb sollte eine Überprüfung der Herzfunktion einschließlich LVEF-Bestimmung bei allen Patienten durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass der Ausgangswert der LVEF bei dem jeweiligen Patienten innerhalb des Normbereichs der jeweiligen Einrichtung liegt. Die Beurteilung der LVEF sollte während der Behandlung mit Tyverb fortgesetzt werden, um sicherzustellen, dass die LVEF nicht auf einen inakzeptablen Wert abfällt (siehe Abschnitt 4.2). In einigen Fällen kann die Verringerung der LVEF schwerwiegend sein und zu Herzversagen führen. Es wurde über Fälle mit tödlichem Ausgang berichtet, wobei die Todesursache unbestimmt war.

Es liegt keine spezifische Studie zur Abschätzung des Potenzials für QT-Intervallverlängerungen durch Lapatinib vor. Ein geringer konzentrationsabhängiger Anstieg des QTc-Intervalls wurde in einer nicht-kontrollierten offenen Dosis-Eskalationsstudie mit Lapatinib bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren beobachtet, so dass ein derartiger Effekt auf das QT-Intervall nicht ausgeschlossen werden kann. Vorsicht ist geboten, wenn Tyverb Patienten mit Begleitumständen gegeben wird, die zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls führen können (einschließlich Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, kongenitales Long-QT-Syndrom, oder gemeinsamer Gabe von anderen Arzneimitteln, die für eine QT-Verlängerung bekannt sind). Eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie sollte vor Beginn der Behandlung korrigiert werden. Elektrokardiogramme mit Messung des QT-Intervalls sollten vor der Gabe von Tyverb und während der gesamten Behandlung in Betracht gezogen werden.

Lapatinib wurde mit Berichten über eine pulmonale Toxizität einschließlich einer interstitiellen Lungenerkrankung und Pneumonitis in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Symptome einer pulmonalen Toxizität (Dyspnoe, Husten, Fieber) hin überwacht sowie die Behandlung bei Patienten, bei denen Symptome vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder höher auftreten, abgebrochen werden. Eine pulmonale Toxizität kann schwerwiegend sein und zu Atemstillstand führen. Über Fälle mit tödlichem Ausgang wurde berichtet, wobei die Todesursache unbestimmt ist.

Unter der Anwendung von Tyverb trat Hepatotoxizität auf, die in seltenen Fällen tödlich verlaufen kann. Vor Beginn der Behandlung sollten die Patienten über das hepatotoxische Potential aufgeklärt werden. Die Leberfunktion (Transaminasen, Bilirubin und alkalische Phosphatase) sollte vor Beginn der Behandlung und danach monatlich oder wie klinisch indiziert kontrolliert werden. Tyverb sollte bei schweren Leberfunktionsstörungen abgesetzt und die Patienten sollten nicht erneut behandelt werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Tyverb Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung verschrieben wird (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Vorsicht ist geboten, wenn Tyverb Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung verschrieben wird (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Über Durchfälle einschließlich schwerer Diarrhoe wurde unter der Behandlung mit Tyverb berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zu Beginn der Therapie sollten bei den Patienten das Darmverhalten und andere Symptome (z. B. Fieber, krampfartige Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und Durst) bestimmt werden, um Veränderungen während der Behandlung und Patienten mit erhöhtem Risiko erkennen zu können. Die Patienten sollten angehalten werden, unverzüglich jede Änderung im Stuhlverhalten zu melden. Ein proaktives Management bei Diarrhoe mit Antidiarrhoika ist von großer Bedeutung. Schwere Fälle von Diarrhoe können die orale oder intravenöse Gabe von Elektrolyten und Flüssigkeitszufuhr, sowie eine Unterbrechung oder das Absetzen der Behandlung mit Tyverb erfordern (siehe Abschnitt 4.2 - Dosisintervallverlängerung und Dosisreduktion - Andere Toxizitäten).

Eine gleichzeitige Behandlung mit CYP3A4-Induktoren sollte wegen des Risikos einer verringerten Lapatinib-Exposition vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Eine gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4-Hemmstoffen sollte wegen des Risikos einer erhöhten Lapatinib-Exposition vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Während der Behandlung mit Tyverb sollte Grapefruit-Saft vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gemeinsame Gabe von Tyverb mit oral einzunehmenden Arzneimitteln, die eine geringe therapeutische Breite aufweisen und Substrate für CYP3A4 darstellen, sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gemeinsame Gabe von Tyverb mit Arzneimitteln, die eine geringe therapeutische Breite aufweisen und Substrate für CYP2C8 darstellen, sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Eine gleichzeitige Behandlung mit Stoffen, die den pH-Wert des Magens erhöhen, sollte vermieden werden, da die Löslichkeit von Lapatinib und damit die Resorption verringert sein kann (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Lapatinib

Lapatinib wird vorwiegend durch CYP3A verstoffwechselt (siehe Abschnitt 5.2).

Bei gesunden Freiwilligen, die 200 mg Ketoconazol, einen starken CYP3A4-Hemmstoff, zweimal täglich über 7 Tage erhielten, war die systemische Lapatinib-Exposition (100 mg täglich) um ungefähr das 3,6-Fache und die Halbwertszeit um das 1,7-Fache erhöht. Die gemeinsame Gabe von Tyverb mit starken CYP3A4-Hemmstoffen (z. B. Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Nefazodon) sollte vermieden werden. Die gemeinsame Gabe von Tyverb mit mittelstarken CYP3A4-Hemmstoffen sollte mit Vorsicht fortgeführt und sorgfältig auf klinische Nebenwirkungen geachtet werden.

Bei gesunden Freiwilligen, die 100 mg Carbamazepin, einen CYP3A4-Induktor, zweimal täglich über 3 Tage und 200 mg zweimal täglich über 17 Tage erhielten, war die systemische Lapatinib-Exposition um etwa 72 % erniedrigt. Die gemeinsame Gabe von Tyverb mit bekannten CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin oder Hypericum perforatum [Johanniskraut]) sollte vermieden werden.

Lapatinib ist ein Substrat der Transportproteine Pgp und BCRP. Hemmstoffe (Ketoconazol, Itraconazol, Chinidin, Verapamil, Cyclosporin, Erythromycin) und Induktoren (Rifampicin, Johanniskraut) dieser Proteine können die Exposition und/oder Verteilung von Lapatinib verändern (siehe Abschnitt 5.2).

Die Löslichkeit von Lapatinib ist pH-abhängig. Eine gleichzeitige Behandlung mit Substanzen, die den pH-Wert des Magens erhöhen, sollte vermieden werden, da die Löslichkeit von Lapatinib und damit die Resorption verringert sein kann.

Wirkung von Lapatinib auf andere Arzneimittel

Lapatinib hemmt CYP3A4 *in vitro* in klinisch relevanten Konzentrationen. Die gemeinsame Gabe von Tyverb mit oral eingenommenem Midazolam führte zu einer Erhöhung der AUC von Midazolam um ungefähr 45 %. Bei intravenöser Gabe von Midazolam war keine klinisch bedeutsame Erhöhung der AUC von Midazolam zu beobachten. Die gemeinsame Gabe von Tyverb mit oral einzunehmenden Arzneimitteln, die eine geringe therapeutische Breite aufweisen und Substrate für CYP3A4 (z. B. Cisaprid, Pimozid und Chinidin) darstellen, sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Lapatinib hemmt CYP2C8 *in vitro* in klinisch relevanten Konzentrationen. Die gemeinsame Gabe von Tyverb mit Arzneimitteln, die eine geringe therapeutische Breite aufweisen und Substrate für CYP2C8 (z. B. Repaglinid) darstellen, sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Die gemeinsame Gabe von Lapatinib mit intravenös gegebenem Paclitaxel führte zu einer Erhöhung der Paclitaxel-Exposition um 23 % infolge einer Hemmung von CYP2C8 und/oder Pgp durch Lapatinib. In klinischen Studien wurde eine Erhö-

hung der Inzidenz und Schwere von Diarrhöen und Neutropenien unter dieser Kombination beobachtet. Vorsicht ist geboten, wenn Lapatinib gemeinsam mit Paclitaxel gegeben wird.

Die gemeinsame Gabe von Lapatinib mit intravenös gegebenem Docetaxel hatte keinen signifikanten Einfluss auf die AUC oder C_{max} beider Wirkstoffe. Es traten jedoch vermehrt Docetaxel-induzierte Neutropenien auf.

Die gemeinsame Gabe von Tyverb mit Irinotecan (bei Gabe als Teil des FOLFIRI-Schemas) führte zu einer Erhöhung der AUC von SN-38, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan, um ungefähr 40 %. Der genaue Mechanismus dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt, als Ursache wird jedoch eine Hemmung einer oder mehrerer Transportproteine durch Lapatinib vermutet. Es sollte eine engmaschige Überwachung auf Nebenwirkungen erfolgen und eine Reduktion der Irinotecan-Dosis in Betracht gezogen werden, wenn Tyverb zusammen mit Irinotecan gegeben wird.

Lapatinib hemmt das Transportprotein Pgp *in vitro* in klinisch relevanten Konzentrationen. Die gemeinsame Gabe von Lapatinib mit oral gegebenem Digoxin führte zu einer Erhöhung der AUC von Digoxin um ungefähr 80 %. Vorsicht ist geboten, wenn Lapatinib gemeinsam mit Arzneimitteln, die eine geringe therapeutische Breite aufweisen und Substrate für Pgp darstellen, gegeben wird; eine Dosisreduktion des Pgp-Substrats sollte in Erwägung gezogen werden.

Lapatinib hemmt die Transportproteine BCRP und OATP1B1 *in vitro*. Die klinische Relevanz dieses Effektes ist nicht untersucht worden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Lapatinib die Pharmakokinetik von Substraten von BCRP (z. B. Topotecan) und OATP1B1 (z. B. Rosuvastatin) beeinflussen kann (siehe Abschnitt 5.2).

Die gleichzeitige Gabe von Tyverb mit Capecitabin, Letrozol oder Trastuzumab führte nicht zu einer bedeutsamen Änderung der Pharmakokinetik dieser Wirkstoffe (oder der Metaboliten von Capecitabin) oder von Lapatinib.

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln und Getränken

In Abhängigkeit z. B. vom Fettgehalt in der Mahlzeit wird die Bioverfügbarkeit von Lapatinib durch Nahrung bis um das 4-Fache erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Grapefruitsaft kann CYP3A4 in der Darmwand hemmen und damit die Bioverfügbarkeit von Lapatinib erhöhen; Grapefruitsaft sollte daher während der Behandlung mit Tyverb gemieden werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Tyverb bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Tyverb darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, eine zuverlässige Verhütungsmethode zu verwenden und während der Behandlung mit Tyverb eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Die sichere Anwendung von Tyverb während der Stillzeit ist nicht belegt. Es ist nicht bekannt, ob

Lapatinib in die Muttermilch übergeht. Bei Ratten wurde eine Verzögerung des Wachstums von Jungtieren, die Lapatinib über die Muttermilch ausgesetzt waren, beobachtet. Daher müssen Frauen, die eine Therapie mit Tyverb erhalten, abstillen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Lapatinib auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Auf Basis der Pharmakologie von Lapatinib ist ein nachteiliger Effekt auf solche Aktivitäten nicht zu erwarten. Der klinische Zustand des Patienten und das Profil der unerwünschten Ereignisse von Lapatinib sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, Tätigkeiten zu verrichten, die Urteilsvermögen, motorische oder kognitive Fertigkeiten erfordern, in Betracht gezogen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Lapatinib wurde als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Chemotherapien für verschiedene Krebsarten an mehr als 11.000 Patienten, einschließlich 198 Patienten, die Lapatinib in Kombination mit Capecitabin erhalten hatten, und 654 Patienten, die Lapatinib in Kombination mit Letrozol erhalten hatten, geprüft (siehe Abschnitt 5.1).

Die häufigsten Nebenwirkungen (> 25 %) unter der Therapie mit Lapatinib waren gastrointestinale Ereignisse (wie Durchfall, Übelkeit und Erbrechen) und Hautausschlag. Palmar-plantare Erythrodyssäthesie [PPE] trat ebenso häufig (> 25 %) auf, wenn Lapatinib in Kombination mit Capecitabin gegeben wurde. Die Inzidenz von PPE war im Behandlungsarm mit Lapatinib plus Capecitabin der im Behandlungsarm mit Capecitabin allein vergleichbar. Durchfall war die häufigste Nebenwirkung, die zur Unterbrechung der Behandlung führte, wenn Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder mit Letrozol gegeben wurde.

Zur Einteilung der Nebenwirkungen wurde folgende Konvention zugrunde gelegt: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000) und sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden als im ursächlichen Zusammenhang mit Lapatinib allein oder Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Letrozol stehend berichtet:

Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.3).
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig	Schlaflosigkeit*

Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen†
Häufig	Kopfschmerzen*
Herzerkrankungen	
Häufig	Verringerte linksventrikuläre Auswurfraction (siehe Abschnitt 4.2 - Dosisreduktion - kardiale Ereignisse und Abschnitt 4.4).
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hitzewallungen†
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Epistaxis†, Husten†, Dyspnoe†.
Gelegentlich	Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Durchfall, der zu Dehydratation führen kann (siehe Abschnitt 4.2 - Dosisintervallverlängerung und Dosisreduktion - Andere Toxizitäten und Abschnitt 4.4), Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie*, Mundschleimhautentzündung*, Verstopfung*, Bauchschmerzen*.
Häufig	Verstopfung†
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Hyperbilirubinämie, Hepatotoxizität (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Hautausschlag (einschließlich akneformer Dermatitis) (siehe Abschnitt 4.2 - Dosisintervallverlängerung und Dosisreduktion - Andere Toxizitäten), trockene Haut**, palmar-plantare Erythrodyssäthesie*, Alopezie†, Pruritus†.
Häufig	Nagelveränderungen einschließlich Paronchie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig	Schmerzen in den Extremitäten**, Rückenschmerzen**, Arthralgie†.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fatigue, Schleimhautentzündung*, Asthenie†.

* Diese Nebenwirkungen wurden bei Gabe von Lapatinib in Kombination mit Capecitabin beobachtet.

† Diese Nebenwirkungen wurden bei Gabe von Lapatinib in Kombination mit Letrozol beobachtet.

Verringerte linksventrikuläre Auswurfraction und QT-Intervallverlängerung

Eine Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) wurde bei ungefähr 1 % der Patienten unter Lapatinib beobachtet und war in mehr als 90 % der Fälle asymptomatisch. Die Verminderung der LVEF klang wieder ab oder

besserte sich in mehr als 70 % der Fälle, davon in 60 % nach Unterbrechung der Behandlung mit Lapatinib und in 40 % unter der weiteren Behandlung mit Lapatinib. Eine symptomatische Verminderung der LVEF wurde bei ungefähr 0,2 % der Patienten, die Lapatinib als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antitumormitteln erhalten hatten, beobachtet. Die beobachteten Symptome beinhalteten Dyspnoe, Herzinsuffizienz und Palpitationen. Insgesamt erholten sich 58 % dieser symptomatischen Patienten wieder. Eine Verminderung der LVEF wurde bei 2,5 % der Patienten, die Lapatinib in Kombination mit Capecitabin erhalten hatten, im Vergleich zu 1,0 % bei Capecitabin allein beobachtet. Über eine Verminderung der LVEF wurde bei 3,1 % der Patienten, die Lapatinib in Kombination mit Letrozol erhalten hatten, im Vergleich zu 1,3 % der Patienten, die Letrozol plus Placebo erhalten hatten, berichtet.

Ein geringer konzentrationsabhängiger Anstieg des QTc-Intervalls wurde in einer nicht-kontrollierten Phase-I-Studie beobachtet. Ein Potenzial für eine QTc-Intervallverlängerung kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Durchfall

Durchfall trat bei ungefähr 65 % der Patienten auf, die Lapatinib in Kombination mit Capecitabin erhalten hatten, und bei 64 % der Patienten, die Lapatinib in Kombination mit Letrozol erhalten hatten. In den meisten Fällen waren die Durchfälle vom Grad 1 oder 2 und führten nicht zur Unterbrechung der Behandlung mit Lapatinib. Die Durchfälle sprechen gut auf ein proaktives Management an (siehe Abschnitt 4.4). Jedoch wurde über wenige Fälle von akutem Nierenversagen sekundär zu schwerer Dehydratation infolge einer Diarrhoe berichtet.

Hautausschlag

Hautausschlag trat bei ungefähr 28 % der Patienten auf, die Lapatinib in Kombination mit Capecitabin erhalten hatten, und bei 45 % der Patienten, die Lapatinib in Kombination mit Letrozol erhalten hatten. In den meisten Fällen waren die Hautausschläge geringgradig und führten nicht zur Unterbrechung der Behandlung mit Lapatinib. Verschreibenden Ärzten wird empfohlen, Hautuntersuchungen vor und regelmäßig während der Behandlung durchzuführen. Patienten, die Hautreaktionen an sich beobachten, sollten aufgefordert werden, Sonnenlicht zu vermeiden und Breitspektrum-Sonnenschutz mit einem Lichtschutzfaktor (LSF) ≥ 30 anzuwenden. Wenn eine Hautreaktion auftritt, sollte eine Ganzkörperuntersuchung bei jeder Visite bis einem Monat nach Verschwinden der Reaktion erfolgen. Patienten mit großflächigen oder persistierenden Hautreaktionen sollten an einen Dermatologen überwiesen werden.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel zur Inhibition der EGFR (ErbB1)- und/oder HER2 (ErbB2)-Tyrosin-Phosphorylierung. Die maximale orale Dosis von Lapatinib, die in klinischen Studien gegeben wurde, betrug 1800 mg einmal täglich.

Über asymptomatisch und symptomatisch verlaufende Fälle von Überdosierungen wurde bei mit Tyverb behandelten Patienten berichtet. Bei Patienten, die bis zu 5000 mg Lapatinib eingenommen hatten, beinhalteten die beobachteten

Symptome bekannte mit Lapatinib assoziierte Ereignisse (siehe Abschnitt 4.8) und in einigen Fällen schmerzhafte Kopfhaut- und/oder Schleimhautentzündungen. In einem Einzelfall wurde bei einem Patienten, der 9000 mg Tyverb eingenommen hatte, eine Sinustachykardie (bei ansonsten normalem EKG) beobachtet.

Lapatinib wird nicht signifikant über die Nieren ausgeschieden und ist stark an Plasma-Proteine gebunden, daher stellt eine Hämodialyse erwartungsgemäß keine wirksame Methode zur Steigerung der Elimination von Lapatinib dar.

Das weitere Vorgehen sollte sich nach der klinischen Notwendigkeit oder, soweit vorhanden, nach den Empfehlungen von nationalen Giftnormierungszentralen richten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Proteinkinasehemmer, ATC-Code: L01XE07

Dieses Arzneimittel wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird neue Informationen zum Arzneimittel jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Tyverb von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen in der Behandlung des Brustkrebses freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Wirkmechanismus

Lapatinib, ein 4-Anilinoquinazolin, ist ein Inhibitor der intrazellulären Tyrosinkinase-Domänen sowohl des EGFR (ErbB1)- als auch des HER2 (ErbB2)-Rezeptors (K_i^{app.}-Werte von 3 nM bzw. 13 nM, berechnet) mit einer langsamen Diffusionsrate von diesen Rezeptoren (Halbwertszeit von mindestens 300 Minuten). Lapatinib hemmt das ErbB-abhängige Wachstum von Tumorzellen *in vitro* und in verschiedenen Tiermodellen.

Die wachstumshemmende Wirkung von Lapatinib wurde an mit Trastuzumab vorbehandelten Zelllinien geprüft. Lapatinib behielt eine signifikante Aktivität gegen Brustkrebszelllinien, die *in vitro* in einem Trastuzumab-enthaltenden Medium für Langzeitwachstum selektiert wurden.

Klinische Studien

Kombinationsbehandlung mit Tyverb und Capecitabin

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Tyverb in Kombination mit Capecitabin wurde bei Brustkrebspatienten mit gutem Allgemeinzustand in einer randomisierten Phase-III-Studie geprüft. Für die Teilnahme geeignete Patienten hatten HER2-überexprimierenden, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, der nach vorangegangenen Behandlungen, die Taxane, Anthrazykline und Trastuzumab beinhalteten, progredient war. Die LVEF wurde bei allen Patienten (mittels Echokardiogramm oder MUGA) vor Beginn der Behandlung mit Tyverb beurteilt, um sicherzustellen, dass der Ausgangswert der LVEF innerhalb des Normbereichs der jeweiligen Einrichtung lag. In dieser klinischen Studie wurde die LVEF in ungefähr achtwöchigen Abständen während der Behandlung mit Tyverb kontrolliert, um sicherzustellen, dass sie nicht unterhalb der unteren Grenze des Normbereichs der jeweiligen Einrichtung fiel. Die Mehrzahl der LVEF-Abnah-

men (mehr als 60 %) wurde während der ersten neun Wochen der Behandlung beobachtet, jedoch waren nur begrenzte Daten bei Langzeitexposition verfügbar.

Die Patienten erhielten randomisiert entweder 1250 mg Tyverb einmal täglich (fortlaufend) mit Capecitabin (2000 mg/m²/Tag an den Tagen 1-14 alle 21 Tage) oder Capecitabin allein (2500 mg/m²/Tag an den Tagen 1-14 alle 21 Tage). Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zur Progression (TTP). Die Beurteilung erfolgte durch die Prüfarzte und durch ein unabhängiges Prüfungskomitee, das in Bezug auf die Behandlung verblindet war. Die Studie wurde auf Basis der Ergebnisse einer im Voraus festgelegten Interimsanalyse, die eine Verbesserung in der TTP bei Patienten, die Tyverb mit Capecitabin erhielten, zeigte, angehalten. In der Zeit zwischen der Interimsanalyse und dem Ende der Rekrutierung wurden weitere 75 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Analyse anhand der Beurteilung durch die Prüfarzte, basierend auf den Daten zum Ende der Rekrutierung, ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Daten bzgl. Zeit bis zur Progression aus der Studie EGF100151 (Tyverb/Capecitabin)

	Beurteilung durch den Prüfarzt	
	Tyverb (1.250 mg/Tag) + Capecitabin (2.000 mg/m ² /Tag) (N = 198)	Capecitabin (2.500 mg/m ² /Tag) (N = 201)
Zahl der TTP-Ereignisse	121	126
TTP im Median, Wochen	23,9	18,3
Relatives Risiko	0,72	
(95 % KI)	(0,56; 0,92)	
p-Wert	0,008	

Ebenso zeigte die unabhängige Beurteilung der Daten, dass Tyverb, in Kombination mit Capecitabin gegeben, die Zeit bis zur Progression (Relatives Risiko 0,57 [95 % KI 0,43, 0,77] im Vergleich zu Capecitabin allein signifikant verlängerte (p = 0,0001).

Die Ergebnisse einer aktualisierten Analyse der Gesamt-Überlebensdaten vom 28. September 2007 sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Daten zum Gesamtüberleben aus der Studie EGF100151 (Tyverb/Capecitabin)

	Tyverb (1.250 mg/Tag) + Capecitabin (2.000 mg/m ² /Tag) (N = 207)	Capecitabin (2.500 mg/m ² /Tag) (N = 201)
Zahl der gestorbenen Patienten	148	154

Medianes Gesamt-Überleben, Wochen	74,0	65,9
Relatives Risiko	0,9	
(95 % KI)	(0,71; 1,12)	
p-Wert	0,3	

Im Kombinationsarm kam es zu 4 (2 %) Progressionen im zentralen Nervensystem im Vergleich zu 13 (6 %) Progressionen im Arm mit Capecitabin allein.

Kombinationsbehandlung mit Tyverb und Letrozol
Tyverb wurde in Kombination mit Letrozol zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem (Estrogenrezeptor [ER]-positivem und/oder Progesteronrezeptor [PgR]-positivem), fortgeschrittenen oder metastasiertem Brustkrebs untersucht.

Die Phase-III-Studie (EGF30008) war randomisiert, doppelblind und Placebo-kontrolliert. Die Studie schloss Patienten ein, die keine vorangegangene Therapie für ihre metastasierende Erkrankung erhalten hatten. Der Rekrutierungszeitraum dieser Studie (Dezember 2003 bis Dezember 2006) ging der Einführung von Trastuzumab in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor voraus. Eine Vergleichsstudie zwischen Lapatinib und Trastuzumab in dieser Patientenpopulation wurde nicht durchgeführt.

In der Population mit HER2-Überexpression wurden lediglich 2 Patienten eingeschlossen, die vorher Trastuzumab erhalten hatten. 2 Patienten erhielten eine vorangegangene Therapie mit einem Aromatase-Inhibitor sowie ungefähr die Hälfte Tamoxifen.

Die Patienten erhielten randomisiert 2,5 mg Letrozol einmal täglich plus 1500 mg Tyverb einmal täglich oder Letrozol zusammen mit Placebo. Die Randomisierung wurde nach Erkrankungslokalisation und der Zeit ab Absetzen vorangegangener adjuvanter Anti-Estrogen-Therapie stratifiziert. Der HER2-Status wurde retrospektiv mittels zentraler Laboruntersuchungen bestimmt. Von allen auf eine Behandlung randomisierten Patienten hatten 219 Patienten HER2-überexprimierende Tumore, die die prospektiv definierte Primärpopulation für die Wirksamkeitsanalyse waren. 952 Patienten hatten HER2-negative Tumore, und bei einer Gesamtzahl von 115 Patienten war der Tumorstatus unbestätigt (keine Tumorbildung, kein Untersuchungsergebnis oder irgendwelche anderen Gründe).

Bei Patienten mit HER2-überexprimierendem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs war das progressionsfreie Überleben (PFS) unter Tyverb plus Letrozol signifikant länger als mit Letrozol plus Placebo. In der HER2-negativen Population war kein Vorteil hinsichtlich PFS zu verzeichnen, wenn Letrozol plus Tyverb mit Letrozol plus Placebo verglichen wurde (siehe Tabelle 3 auf Seite 5).

Zum Zeitpunkt der Analyse waren die Gesamt-Überlebensdaten noch nicht ausgereift genug; es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tyverb+Letrozol-Kombination HR= 0,77 [95 % KI 0,52-1,14] p = 0,185). Ein negativer Effekt auf das Gesamt-Überleben war jedoch nicht zu erkennen.

Tabelle 3: Daten zum progressionsfreien Überleben aus der Studie EGF30008 (Tyverb/Letrozol)

	HER2-überexprimierende Population		HER2-negative Population	
	N = 111	N = 108	N = 478	N = 474
	Tyverb 1500 mg/Tag + Letrozol 2,5 mg/Tag	Letrozol 2,5 mg/Tag + Plazebo	Tyverb 1500 mg/Tag + Letrozol 2,5 mg/Tag	Letrozol 2,5 mg/Tag + Plazebo
Medianes PFS, Wochen (95 % KI)	35,4 (24,1; 39,4)	13,0 (12,0; 23,7)	59,7 (48,6; 69,7)	58,3 (47,9; 62,0)
Hazard Ratio	0,71 (0,53; 0,96)		0,90 (0,77; 1,05)	
P-Wert	0,019		0,188	
Objektive Ansprechrates (ORR)	27,9 %	14,8 %	32,6 %	31,6 %
Odds Ratio	0,4 (0,2; 0,9)		0,9 (0,7; 1,3)	
P-Wert	0,021		0,26	
Klinischer Nutzen (CBR)	47,7 %	28,7 %	58,2 %	31,6 %
Odds Ratio	0,4 (0,2; 0,8)		1,0 (0,7; 1,2)	
P-Wert	0,003		0,199	

KI = Konfidenzintervall

HER2-Überexpression = IHC 3+ und/oder FISH-positiv; HER2-negativ = IHC 0, 1+ oder 2+ und/oder FISH-negativ

Der klinische Nutzen war definiert als komplette Remissionen plus partielle Remissionen plus Stabilisierung der Erkrankung für ≥ 6 Monate.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die absolute Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe von Lapatinib ist nicht bekannt, ist aber unvollständig und variabel (Variationskoeffizient etwa 70 % bezüglich der AUC). Serumspiegel waren mit einer medianen zeitlichen Verzögerung von 0,25 Stunden (Streubreite 0 bis 1,5 Stunden) nachweisbar. Maximale Plasmaspiegel (C_{max}) von Lapatinib werden ungefähr 4 Stunden nach der Gabe erreicht. Die tägliche Dosierung von 1250 mg führt zu mittleren geometrischen C_{max} -Werten (Variationskoeffizient) von 2,43 (76 %) $\mu\text{g/ml}$ und AUC-Werten von 36,2 (79 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ im Steady State.

Die systemische Exposition von Lapatinib wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme erhöht. Die AUC-Werte von Lapatinib waren etwa um das 3- bzw. 4-Fache (die C_{max} -Werte etwa um das 2,5- bzw. 3-Fache) höher nach Gabe zu Mahlzeiten mit einem niedrigen (5 % Fett [500 Kalorien]) oder mit einem hohen Fettanteil (50 % Fett [1.000 Kalorien]).

Lapatinib wird stark (mehr als 99 %) an Albumin und alpha-1-Säure-Glykoprotein gebunden. *In vitro*-Studien lassen erkennen, dass Lapatinib ein Substrat für die Transportproteine BCRP (ABCG1) und p-Glykoprotein (ABCB1) ist. Auch wurde für Lapatinib *in vitro* gezeigt, dass es diese Efflux-Transportproteine ebenso wie das die Aufnahme in die Leber vermittelnde Transportprotein OATP 1B1 in klinisch relevanten Konzentrationen hemmt (die IC_{50} -Werte betragen etwa 2,3 $\mu\text{g/ml}$). Die klinische Bedeutung dieser Effekte auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel oder die pharmakologische Aktivität anderer Antitumormittel ist nicht bekannt.

Lapatinib wird umfassend, in erster Linie über CYP3A4 und CYP3A5, zu einem geringen Teil auch über CYP2C19 und CYP2C8, zu einer Viel-

zahl oxidierter Metaboliten verstoffwechselt, von denen keiner mehr als 14 % der in den Faeces wieder gefundenen Dosis oder mehr als 10 % der Lapatinib-Konzentration im Plasma erreicht.

In vitro hemmt Lapatinib CYP3A (K_i 0,6 bis 2,3 $\mu\text{g/ml}$) und CYP2C8 (0,3 $\mu\text{g/ml}$) in klinisch relevanten Konzentrationen. Lapatinib hemmt die folgenden Enzyme in menschlichen Mikrosomen nicht signifikant: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 oder UGT-Enzyme (die IC_{50} -Werte betragen *in vitro* mindestens 6,9 $\mu\text{g/ml}$).

Die Halbwertszeit von Lapatinib nach Einmalgabe steigt mit steigender Dosis an. Jedoch wird ein Steady State nach täglicher Gabe von Lapatinib innerhalb von 6 bis 7 Tagen erreicht, was auf eine effektive Halbwertszeit von 24 Stunden hinweist. Lapatinib wird vorwiegend durch Verstoffwechslung über CYP3A/5 eliminiert. Die biliäre Exkretion scheint auch zur Elimination beizutragen. Die Faeces stellen den primären Ausscheidungsweg für Lapatinib und seine Metaboliten dar. Die Wiederfindungsrate von unverändertem Lapatinib in den Faeces betrug im Median 27 % (Streubreite 3 bis 67 %) einer oralen Dosis. Weniger als 2 % der angewendeten oralen Dosis wird im Urin (in Form von Lapatinib und Metaboliten) ausgeschieden.

Die Pharmakokinetik von Lapatinib wurde nicht spezifisch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Hämodialyse-Patienten untersucht. Verfügbare Daten deuten darauf hin, dass bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung notwendig ist.

Die Pharmakokinetik von Lapatinib wurde bei Probanden mit mittelschwerer ($n = 8$) oder schwerer ($n = 4$) Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad 7-9 bzw. größer als 9) und zur Kon-

trolle bei 8 gesunden Probanden geprüft. Die systemische Exposition (AUC) von Lapatinib nach einer oralen Einzeldosis von 100 mg stieg um ungefähr 56 % bzw. 85 % bei Probanden mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen an. Daher sollte eine Gabe von Lapatinib an Patienten mit Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Lapatinib wurde an trächtigen Ratten und Kaninchen in oralen Dosen von 30, 60 und 120 mg/kg/Tag untersucht. Teratogene Wirkungen wurden nicht beobachtet; es traten jedoch geringgradige Anomalien (linksseitige Nabelarterie, Halsrippen und frühzeitige Verknöcherung) bei Ratten ab 60 mg/kg/Tag (dem 4-Fachen der erwarteten klinischen Exposition beim Menschen) auf. Bei Kaninchen waren 60 und 120 mg Lapatinib/kg/Tag mit maternaler Toxizität (8 % bzw. 23 % der erwarteten klinischen Exposition beim Menschen) und 120 mg/kg/Tag mit Fehlgeburten verbunden. Nach ≥ 60 mg/kg/Tag wurden ein verringertes fetales Körpergewicht und geringfügige Skelettveränderungen beobachtet. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten trat ein verringertes Überleben von Jungtieren zwischen der Geburt und Tag 21 nach der Geburt in Dosierungen ab 60 mg/kg/Tag (dem 5-Fachen der erwarteten klinischen Exposition beim Menschen) auf. Die höchste Dosis in dieser Studie, bei der kein Effekt auftrat, betrug 20 mg/kg/Tag.

In Kanzerogenitätsstudien mit Lapatinib nach oraler Verabreichung zeigten sich schwere Hautläsionen nach den höchsten getesteten Dosen, die auf Grundlage der AUC-basierten Exposition bei Mäusen und männlichen Ratten dem bis zu 2-Fachen und bei weiblichen Ratten dem bis zu 15-Fachen der Exposition beim Menschen nach einmal täglicher Gabe von 1250 mg Lapatinib entsprachen. Es gab keinen Hinweis auf ein karzinogenes Potential bei Mäusen. Bei Ratten war die Häufigkeit gutartiger Hämangiome der mesenterialen Lymphknoten in einigen Gruppen höher als in den mitlaufenden Kontrollgruppen. Ebenso wurde bei weiblichen Ratten nach einer Exposition, die dem 7- bis 10-Fachen der Exposition nach einer Gabe von 1250 mg Lapatinib einmal täglich beim Menschen entspricht, eine Zunahme renaler Infarkte und papillärer Nekrosen beobachtet. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist unbekannt.

Es traten keine Effekte auf die Funktion der männlichen oder weiblichen Keimdrüsen von Ratten, die Paarung oder die Fertilität in Dosierungen bis zu 120 mg/kg/Tag (weibliche Tiere) bzw. bis zu 180 mg/kg/Tag (männliche Tiere) auf (dem 8- bzw. 3-Fachen der erwarteten klinischen Exposition beim Menschen). Die Wirkung auf die menschliche Fertilität ist unbekannt. Lapatinib war weder klastogen noch mutagen in einer Testbatterie, die einen Chromosomenaberrationstest an Zellen des chinesischen Hamsters, einen Ames-Test, einen Chromosomenaberrationstest an humanen Lymphozyten und einen Chromosomenaberrationstest am Knochenmark von Ratten *in vivo* einschloss.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose

Povidon (K30)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 400
Polysorbat 80
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tyverb ist sowohl in Blisterpackungen als auch in Flaschen erhältlich.

BlisterpackungenFür die Dosierung in einer Tyverb/Capecitabin-Kombination

Jede Packung Tyverb enthält 70 Filmtabletten in Folien-Blisterpackungen (Polyamid/Aluminium/Polyvinylchlorid/Aluminium) zu je 10 Tabletten. Jede Folie ist in der Mitte perforiert, um eine Teilung der Blisterpackungen für eine Tagesdosis von 5 Tabletten zu ermöglichen.

Bündelpackungen enthalten 140 Filmtabletten in Form von 2 Packungen à 70 Tabletten in einem großen Umkarton.

Für die Dosierung in einer Tyverb/Aromatase-Inhibitor-Kombination

Jede Packung Tyverb enthält 84 Filmtabletten in Folien-Blistern (Polyamid/Aluminium/Polyvinylchlorid/Aluminium) zu je 12 Tabletten. Jede Folie ist in der Mitte perforiert, um eine Teilung der Blisterpackungen für eine Tagesdosis von 6 Tabletten zu ermöglichen.

Flaschen

Tyverb ist auch in Flaschen aus Hochdruckpolyethylen (HDPE) mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen erhältlich, die 70, 84 oder 140 Filmtabletten enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Glaxo Group Limited,
Berkeley Avenue,
Greenford,
Middlesex UB6 0NN,
Vereinigtes Königreich.

7a. Parallel vertrieben und umgepackt:

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/440/001-006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der erstmaligen Zulassung: 10/06/2008
Datum der letzten Verlängerung: 12/06/2009

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Webseite der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

® Tyverb ist eine eingetragene Marke der Glaxo SmithKline Gruppe.