KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TYKERB 250 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her film tablet 250 mg lapatinibe eşdeğer lapatinib ditosilat monohidrat içerir.

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Kaplı Tablet.
Bir tarafında GS XJG baskısı bulunan, oval, bikonveks sarı renkli, film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

TYKERB'in, daha önce antrasiklin, taksan ve trastuzumab ile tedavi görmüş ve halen progresyon gösteren, c-erb B2 immünohistokimya testi sonucu 3+ veya FISH + olan metastatik meme kanserli hastaların tedavisinde kapesitabin ile kombine olarak kullanımı endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:
TYKERB, kapesitabinle kombine edilerek alınır.

Önerilen TYKERB dozu, aralıksız olarak günde birer kez 1250 mg'dır (5 tablet).

Önerilen kapesitabin dozu, 21 günlük siklüsün 1 – 14. günleri boyunca, 12 saatlik aralarla 2 dozda alınan günde 2000 mg/m^2'dir (bkz. 5.1 Farmakodinamik özellikler; *Klinik etkililik ve güvenlilik*). Kapesitabin, yemek sırasında ya da yemekten sonraki 30 dakika içinde alınmalıdır.

Unutulan dozların yerine başka doz alınmamalı ve tedaviye ertesi gün için planlanan doz alınarak devam edilmelidir (bkz. 4.9 Doz aşımı ve tedavisi).

Kapesitabinin herhangi bir doz değişikliği, kontrendikasyon ve güvenlilik bilgisi dahil pozolojisine ilişkin önemli bilgiler için kendi Kısa Ürün Bilgilerine başvurulmalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Doz ertelenmesi ve doz azaltılması

Kardiyak olaylar (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).
NCI CTCAE'ye (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) göre derecesi 3 veya daha büyük olacak şekilde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

(LVEF) azalması ile ilgili belirtileri olan hastalarda veya LVEF düşüşünün normal alt sınırın altına inmesi ile ilişkili belirtileri olan hastalarda TYKERB tedavisi durdurulmalıdır. Aradan en az 2 hafta geçtikten sonra LVEF normale dönerse ve belirtiler ortadan kalkarsa TYKERB tedavisine daha düşük dozla (günde 1250 mg'dan 1000 mg'a azaltılmış) tekrar başlanabilir. Mevcut verilere göre LVEF'deki azalmaların büyük bölümü tedavinin ilk 12 haftası içinde ortaya çıkmaktadır, ancak uzun süreli maruz kalma ile ilgili veriler sınırlıdır.

İnterstisyel akciğer hastalığı/pnömoni (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

NCI CTCAE'ye göre derecesi 3 veya daha yüksek interstisyel akciğer hastalığı/pnömoniyi işaret eden pulmoner belirtisi olan hastalarda, TYKERB tedavisine devam edilmemelidir.

Diyare (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 4.8 İstenmeyen etkiler).

Lapatinib tedavisi NCI CTCAE derece 3 ya da komplikasyonlu (orta-şiddetli abdominal kramplar, NCI CTCAE ≥ derece 2 bulantı ya da kusma, performans durumunda azalma, ateş, sepsis, nötropeni, açık kanama ya da dehidratasyon) derece 1 ya da 2 diyaresi olan hastalarda kesilmelidir. Diyare derece ≤ 1 olduğunda lapatinib daha düşük dozda (günde 1000 mg yerine 750 mg; günde 1250 mg yerine 1000 mg; günde 1500 mg yerine 1250 mg) yeniden başlanabilir. Lapatinib tedavisi NCI CTCAE derece 4 diyaresi olan hastalarda sürekli olarak kesilmelidir.

Diğer toksisiteler

Hastada NCI CTCAE'ye göre derece 2 veya daha yüksek toksisite geliştiğinde, TYKERB tedavisinin durdurulması veya tedaviye ara verilmesi düşünülebilir. Toksisite derece 1'e indiğinde veya daha azaldığında tedaviye günde 1250 mg'lık standart dozla tekrar başlanabilir. Toksisite tekrar oluşursa, TYKERB tedavisine daha düşük dozla tekrar (günde 1250 mg'dan 1000 mg'a azaltılmış) başlanmalıdır.

Uygulama şekli:

TYKERB tedavisine yalnızca, anti kanser ilaçlarının uygulanmasında deneyimli bir hekim tarafından başlanmalıdır.

Tedaviye başlanmadan önce, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) normal sınırlar içinde olduğundan emin olmak amacıyla başlangıçtaki LVEF değerlendirilmelidir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Lapatinib tedavisi süresince LVEF'nin normal alt sınırın altına inmediğinden emin olmak için LVEF'nin izlenmesine devam edilmelidir.

TYKERB, yemekten en az 1 saat önce veya en az bir saat sonra alınmalıdır. Önerilen TYKERB dozu bölünerek alınmamalıdır (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve 5.2 Farmakokinetik özellikler; *Emilim).*

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda TYKERB tedavisiyle ilgili herhangi bir deneyim yoktur ancak verilen dozun (lapatinib ve metabolitleri) % 2'sinden daha küçük bir bölümü böbrekler yoluyla atıldığından, böbrek yetmezliği olan hastalarda TYKERB dozunun değiştirilmesi gerekli değildir (bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler; *Hastalardaki karakteristik özellikler*).

Lapatinib, karaciğerde metabolize edilir. Orta dereceli ve şiddetli karaciğer yetmezliği sırasıyla, sistemik maruziyetteki % 56 ve % 85'lik artışla ilişkili bulunmuştur. Artan ilaç maruziyeti nedeniyle TYKERB, karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli uygulanmalıdır. (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri - Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler; 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf C) TYKERB dozu azaltılmalıdır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun günde 1250 mg'dan 750 mg'a düşürülmesi ile eğri altı alan (EAA) değerlerinin normale çekilebileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda bu doz ayarlamasına dair klinik veri mevcut değildir (bkz. Uyarılar ve önlemler ve Farmakokinetik– Özel Hasta Grupları).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda lapatinibin güvenliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri hastalarda lapatinib kullanımıyla ilgili veriler sınırlıdır. Bkz. Tablo 1.

Tablo 1 Yaşlı Hastalarda Maruziyet

Hasta yaşı (yıl)	**≥ 65**	**≥ 75**
Lapatinib + kapesitabin (N=198) (EGF100151) çalışması	33 (%17)	2 (%1)
Tek ajan olarak lapatinib (N=599) (EGF20002, EGF20008, EGF20009, EGF103009) çalışmaları	101 (%17)	24 (%4)

Bu rejimler yaş temelinde değerlendirildiğinde, güvenlilik ve etkililik açılarından genel bir farklılık gözlenmemiştir. Yayınlanmış diğer klinik deneyim verilerinde yaşlı ve genç hastalar arasında yanıt açısından farklılıklar saptanmamıştır. Ancak yaşlı kişilerin daha fazla duyarlılık gösterme olasıklıkları dışlanamaz.

4.3 Kontrendikasyonlar

TYKERB, lapatinib veya ilacın bileşenlerinden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir (bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler).

TYKERB'in kapesitabin ile kombine edilerek kullanıldığı durumlarda görülebilecek kontrendikasyon ve güvenlilik bilgileri için lütfen kapesitabinin Kısa Ürün Bilgileri'ne bakınız.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

TYKERB tedavisi sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki (LVEF) azalma ile ilişkilidir (bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler). TYKERB, sol ventrikül fonksiyonlarını bozabilecek hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. TYKERB tedavisine başlanmadan önce normal sınırlar arasında olduğundan emin olmak için LVEF'nin değerlendirilmesi gereklidir. Kabul edilebilir seviyelerin altına inmediğinden emin olmak için LVEF'nin TYKERB tedavisi süresince izlenmesine devam edilmelidir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli; *uygulama sıklığı ve süresi* ve 5.1 Farmakodinamik özellikler; *Klinik etkililik ve güvenlilik).*

İnterstisyel akciğer hastalığı ve pnömoni ile ilgili yapılan bildiriler TYKERB ile ilişkili bulunmuştur (bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler). İnterstisyel akciğer hastalığı/pnömoniyi işaret eden akciğer belirtileri olan hastalar izlenmelidir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Klinik çalışmalarda (hastaların <%1'i) ve pazarlama sonrası deneyimde hepatotoksisite (ALT veya AST normal üst sınırının >3 katı ve total bilirubin normal üst sınırının >1.5 katı) gözlenmiştir. Hepatotoksisite şiddetli olabilir ve TYKERB ile ilişkisi net olmamakla birlikte ölüm vakaları bildirilmiştir. Hepatotoksisite, tedavinin başlangıcından birkaç gün veya birkaç ay sonra meydana gelebilir. Tedavinin başlatılmasından önce, tedavi sırasında her 4-6 haftada ve klinik olarak gerekli durumlarda karaciğer fonksiyon testleri (transaminaz, bilirubin ve alkalen fosfataz) yapılmalıdır. Karaciğer fonksiyon testlerinde şiddetli değişiklik meydana gelirse, lapatinib tedavisi kesilmeli ve lapatinib tedavisi yeniden başlatılmamalıdır (bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler).

TYKERB şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalara uygulanacaksa, dozun azaltılması önerilir. Tedavi sırasında şiddetli hepatotoksisite gelişen hastalarda TYKERB tedavisi kesilmeli ve tedavi yeniden başlatılmamalıdır (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). HLA allel DQA1*02:01 ve DRB1*07:01 taşıyan hastalarda lapatinib ile ilişkili hepatotoksisite riski artmıştır. Lapatinib monoterapisini değerlendiren geniş, randomize bir klinik çalışmada (n=1194) şiddetli karaciğer hasarı (ALT >5 xULN, NCI CTCAE derece 3) toplam riski %2 (1:50), DQA1*02:01 ve DRB1*07:01 allelli taşıyan hastalarda %8)1:12) ve taşımayanlarda %0.5 (1:200) bulunmuştur. HLA risk allelleri taşıyıcılığı Beyaz, Asyalı, Afrikalı ve Hispanik popülasyonlarda yaygındır (%15-25) fakat Japon popülasyonunda düşüktür (<%1).

TYKERB tedavisi sırasında şiddetli olanlar da dahil olmak üzere diyare bildirilmiştir (bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler). Diyare genellikle lapatinib tedavisinin erken döneminde ortaya çıkar ve bu hastaların yaklaşık yarısında ilk 6 günde gözlenir. Genellikle 4-5 gün sürer. Lapatinib kaynaklı diyare genellikle düşük dereceli olup, NCI CTCAE 3 ve 4 derece şiddetli diyare hastaların sırasıyla <%10 ve <%1'inde ortaya çıkmıştır. Antidiyareik ilaçlarıyla diyarenin proaktif tedavisinin yapılması önemlidir. Şiddetli vakalara oral veya intravenöz elektrolitlerin ve sıvıların uygulanması, florokinolon gibi antibiyotiklerin kullanılması (özellikle diyare 24 saatten uzun sürdüğünde, ateş ve derece 3/4 nötropeni varsa), TYKERB tedavisine ara verilmesi veya tedavinin durdurulması gerekebilir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli – doz ertelenmesi ve doz azaltılması –diyare).

CYP3A4 inhibitörleri veya indükleyicileri ile birlikte uygulandığında sırasıyla artan veya azalan lapatinib maruziyeti riskinden dolayı tedavi dikkatli uygulanmalıdır. (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

CYP3A4 substratları olan oral yolla uygulanan tıbbi ürünler ile birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır.

CYP2C8 substratları olan dar terapötik pencereye sahip tıbbi ürünler ile birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Lapatinib'in çözünürlüğü ve emilimi azalabileceğinden mide pH'ını arttıran substratlar ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

TYKERB tedavisi sırasında greyfurt suyu kullanımından kaçınılmalıdır.

İlerlemiş kanser hastalarında lapatinib ile yapılan kontrollü olmayan, açık bir doz artırım çalışmasında QT uzaması, EKG'nin cihazlarla otomatik olarak değerlendirilmesi ile ölçülmüştür (bkz. 5.1 Farmakodinamik özellikler; Klinik etkililik ve güvenlilik). Lapatinib, QTc uzaması olan veya gelişebilecek hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır. Bu koşullar hipokalemi veya hipomagnezemi, konjenital uzun QT sendromu olan hastaları, anti-aritmik

ilaçlar veya QT uzamasına neden olan diğer ilaçları alan ve kümülatif yüksek doz antrasiklin tedavisi gören hastaları içermektedir. Hipokalemi veya hipomagnezemi lapatinib tedavisinden önce tedavi edilmelidir. Hekimler tedavinin başlangıcında ve tedavi sırasında QT ölçümü ile EKG sonuçlarını değerlendirmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Lapatinib, çoğunlukla CYP3A tarafından metabolize edilir (bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler). Bu nedenle bu enzimlerin inhibitörleri veya indükleyicileri, lapatinibin farmakokinetiğini değiştirebilir.

Lapatinib bilinen CYP3A4 inhibitörleriyle (örneğin ketokonazol, itrakonazol veya greyfurt suyu) birlikte dikatli uygulanmalı ve klinik yanıt ve advers olaylar dikkatle izlenmelidir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Eğer lapatinibin hastalara güçlü bir CYP3A4 indükleyici ile birlikte uygulanması gerekli ise, farmakokinetik çalışmalara dayanarak, lapatinibin EAA'sını inhibitör uygulanmadan önce gözlenen aralığa uydurmak için lapatinib dozunun 500 mg/gün'e indirilmesi öngörülmektedir. Ancak güçlü CYP3A4 inhibitörü alan hastalarda bu doz ayarlaması ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır. Eğer güçlü inhibitör uygulaması durdurulacaksa lapatinib dozu belirtilen doza yükseltilmeden önce yaklaşık 1 haftalık bir arınma periyodu bırakılmalıdır.

Lapatinib bilinen CYP3A4 indükleyici ilaçlarla (örneğin rifampin, karbamazepin veya fenitoin) birlikte dikkatli uygulanmalı ve klinik yanıt ve advers olaylar dikkatle izlenmelidir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Eğer lapatinibin hastalara güçlü bir CYP3A4 indüktörü ile birlikte uygulanması gerekli ise, farmakokinetik çalışmalara dayanarak lapatinib dozu kademeli olarak 1250 mg/gün'den 4500 mg/gün'e çıkarılmalıdır. Bu lapatinib dozunun lapatinibin EAA'sını indükleyici uygulanmadan önce gözlenen aralığa uydurmak için öngörülmektedir. Ancak güçlü CYP3A4 indükleyici ilaç alan hastalarda bu doz ayarlaması ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır. Eğer güçlü indükleyici ilaç uygulaması durdurulacaksa lapatinib dozu yaklaşık 2 hafta içinde belirtilen doza azaltılmalıdır.

Bir proton pompası inhibitörü (esomeprazol) ile ön tedavi lapatinib maruziyetini ortalama %27 azaltmıştır (aralık: %6 - %49) Bu etki, yaklaşık olarak 40 ila 60 yaşlar arasında, artan yaşla birlikte azalma gösterir. Bu nedenle, önceden bir proton pompası inhibitörü ile tedavi görmüş hastalarda lapatinib kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Lapatinib klinik konsantrasyonlarda, *in vitro* ortamda CYP3A'yı inhibe eder. Lapatinibin oral olarak uygulanan midazolam ile eşzamanlı uygulanması, midazolamın EAA değerinde yaklaşık %45'lik artışla sonuçlanmıştır. Midazolam intravenöz olarak uygulandığında klinik açıdan anlamlı EAA artışı ortaya çıkmamıştır. TYKERB, CYP3A4 substratı olan terapötik penceresi dar, oral yoldan verilen ilaçlarla birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır (bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Lapatinib, klinik açıdan uygun konsantrasyonlarda in vitro olarak CYP2C8 konsantrasyonlarını inhibe etmektedir. Lapatinib, CYP2C8 substratı olan dar terapötik pencereye sahip ilaçlarla eşzamanlı dozlandığında dikkatli olunmalıdır (bkz. Farmakokinetik).

Lapatinibin intravenöz paklitaksel ile eşzamanlı uygulaması, lapatinibin CYP2C8 ve/veya P-glikoproteini (Pgp) inhibe etmesi nedeniyle paklitaksel maruziyetini %23 artırmaktadır. Klinik çalışmalarda bu kombinasyon ile diyare ve nötropeninin insidans ve şiddetinde bir artış gözlenmiştir. Lapatinib, paklitaksel ile eşzamanlı uygulandığında dikkatli olunması önerilmektedir.

Lapatinibin intravenöz olarak uygulanan dosetaksel ile eşzamanlı uygulaması, her iki etken maddenin EAA ya da Cmaks değerlerini anlamlı biçimde etkilememiştir. Bununla birlikte, dosetaksel kaynaklı nötropeni oluşumu artmıştır.

Lapatinibin irinotekan ile eşzamanlı uygulaması (FOLFIRI rejiminin bir parçası olarak uygulandığında), irinotekanın aktif metaboliti SN-38'in EAA değerinde yaklaşık %40'lık artışla sonuçlanmıştır. Bu etkileşimin kesin metabolizması bilinmemektedir. Lapatinib, irinotekan ile eşzamanlı uygulandığında dikkatli olunması önerilmektedir.

Lapatinib Pgp ve BCRP *(Meme Kanseri Direnç Proteini)* transport proteinleri için bir substrattır. Bu proteinlerin inhibitörleri veya indükleyicileri lapatinibin maruziyetini ve/veya dağılımını değiştirebilir (bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Lapatinib klinik açıdan uygun konsantrasyonlarda in vitro olarak taşıma proteini Pgp'yi inhibe etmektedir. Lapatinibin oral olarak uygulanan digoksin ile eşzamanlı uygulaması, digoksinin EAA değerinde yaklaşık %98'lik artışla sonuçlanmıştır. Lapatinib, Pgp substratı olan dar terapötik pencereye sahip ilaçlarla eşzamanlı dozlandığında dikkatli olunmalıdır.

Lapatinib in vitro ortamda BCRP ve OATP1B1 transport proteinlerini inhibe eder. Bu etkinin klinik ilişkisi değerlendirilmemiştir. Lapatinibin BCRP (örneğin topotekan) ve OATP1B1 (örneğin rozuvastatin) substratlarının farmakokinetiğini etkilediği göz ardı edilemez (bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler).

TYKERB'in kapesitabin, ile birlikte uygulanması, bu ilacın (veya kapesitabin metabolitlerinin) veya lapatinibin farmakokinetiğinde anlamlı değişikliklere yol açmamıştır.

Lapatinibin biyoyararlanımı yiyeceklerle, örneğin öğündeki yağ içeriğine bağlı olarak yaklaşık 4 kat artış göstermektedir,. İlave olarak, yiyeceğin çeşidine göre lapatinibin yemekten 1 saat sonra alınmasıyla, günün ilk öğününden 1 saat önce alınması kıyaslandığında biyoyararlanımın yaklaşık olarak 2-3 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Greyfurt suyu bağırsak duvarındaki CYP3A4'ü inhibe edebilir ve lapatinibin biyoyararlanımını arttırabilir, bu sebepten dolayı TYKERB tedavisi sırasında kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik Kategorisi D.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda gerekli doğum kontrolünü kullanmaları ve TYKERB tedavisi sırasında gebe kalmamaları tavsiye edilmelidir.

Gebelik dönemi

TYKERB, hayvanlarda uygulandığında fetal hasara yol açabilir (bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

TYKERB, anneye yönelik potansiyel fayda fetüse yönelik potansiyel riskten fazla olmadığı sürece gebelikte kullanılmamalıdır.

TYKERB'ün gebelik ve/veya fetus/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

TYKERB, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Lapatinibin insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yetersiz bilgi mevcuttur. Lapatinibin süt ile atılmasına yönelik fizikokimyasal ve eldeki farmakodinamik veriler nedeniyle memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez.

TYKERB, emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği (fertilite)
TYKERB'in üreme yeteneği üzerindeki etkileri ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, üreme bezlerindeki fonksiyonlar üzerinde etkisi bulunmadığı gözlenmiştir (Bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileri ile ilgili çalışma yapılmamıştır. Lapatinib farmakolojisine bakıldığında, benzer aktiviteler üzerinde zararlı etkilerin görülmesi beklenmez. Hastanın karar verme, motor ve kognitif beceri yeteneği değerlendirilirken hastanın klinik durumu ve TYKERB'in advers olay profili göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Çeşitli kanserlerin tedavisinde monoterapi ya da diğer kemoterapilerle kombinasyon şeklinde kullanılan TYKERB'in güvenliliği, 198'i TYKERB'ü kapesitabinle birlikte alan hastalar olmak üzere 15000'den fazla hasta üzerinde değerlendirilmiştir (bkz. 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Advers olay sıklığı: çok yaygın (≥ 1/10), yaygın (≥ 1/100 - < 1/10), yaygın olmayan (≥ 1/1000 - < 1/100), seyrek (≥ 1/10,000 - < 1/1000) ve çok seyrek (< 1/10,000) şeklinde değerlendirilmiştir.

Aşağıdaki advers reaksiyonlar TYKERB kullanımı ile ilişkili olarak bildirilmiştir:

Bağışıklık Sistemi hastalıkları
Seyrek: Anafilaksi dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları (bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok yaygın: Anoreksia

Psikiyatrik hastalıkları
Çok yaygın: İnsomnia

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı

Kardiyak hastalıklar
Yaygın: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun azalması[1] (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli; *doz ertelenmesi ve doz azaltılması* ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediyastinal hastalıklar
Yaygın olmayan: İnterstisyal akciğer hastalığı/pnömonitis

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Dehidrasyona[3] yol açabilen diyare[2] (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli; *doz ertelenmesi ve doz azaltılması* ve diyare, 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri), bulantı, kusma, dispepsi, stomatit, kabızlık, karın ağrısı

Hepato-bilier hastalıklar
Yaygın: Hiperbilirübinemi[4], hepatoksisite

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Çok yaygın: Deride döküntü[2] (akneform dermatit dahil) (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli; *doz ertelenmesi ve doz azaltılması*), saç dökülmesi, kuru deri, polmaplante eritrodistezi
Yaygın: Paronişi dahil tırnak bozuklukları

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Çok yaygın: Ekstremitelerde ağrı, sırt ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın: Yorgunluk, mukozal inflamasyon

[1]Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) azalması hastaların yaklaşık % 1'inde bildirilmiş olup, bunların % 75'indan fazlası asemptomatiktir. LVEF azalmaları, TYKERB tedavisi bırakıldığında vakaların % 60'ından fazlasında ortadan kalkmış ya da düzelmiştir. TYKERB monoterapisi alan hastaların yaklaşık % 0.2'sinde semptomatik LVEF azalmaları gözlenmiştir. Gözlenen belirtilere dispne, kalp yetmezliği ve palpitasyon dahildir.

[2]Diyare ve deride döküntü genellikle düşük dereceli ve TYKERB tedavisinin bırakılmasını gerektirmez. Diyare proaktif tedaviye iyi yanıt vermektedir. (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) Deride döküntü hastaların çoğunda geçicidir.

[3]Diyare vakalarının çoğu 1. veya 2. derecedir.

[4]Yüksek bilirubin düzeyleri TYKERB tarafından hepatik OATP1B1 alımının inhibisyonu veya Pgp veya BCRP tarafından safraya salımın inhibisyonundan kaynaklanıyor olabilir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

EGFR (ErbB1) ve/veya HER2+/neu(ErbB2+) tirozin fosforilasyonu inhibisyonunun spesifik antidotu yoktur. Klinik çalışmalarda uygulanan maksimum lapatinib dozu, günde bir kez 1800 mg'dır.

Lapatinibin daha sık alınması, serum konsantrasyonlarının klinik çalışmalarda gözlenen konsantrasyonları aşması ile sonuçlanabilir, bu yüzden unutulan dozların alınmaması ve bir sonraki dozun planlanan zamanda alınması gereklidir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Semptom ve Belirtiler
Lapatinib ile tedavi edilen hastalarda asemptomatik ve semptomatik doz aşımı vakaları bildirilmiştir. Gözlemlenen semptomlar, lapatinib ile ilişkili olduğu bilinen semptomları (bkz. Advers Reaksiyonlar) ve bazı vakalarda saçlı deride yara, sinüs taşikardisi (diğer açılardan normal EKG ile birlikte) ve/veya mukoza enflamasyonunu içermektedir.

Tedavisi

Lapatinib böbrekler yoluyla vücuttan önemli ölçüde uzaklaştırılmaz ve yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır bu nedenle hemodiyalizin, lapatinib eliminasyonunu arttıracak, etkili bir yöntem olması beklenmemelidir.

Tedavi, klinik açıdan endike olduğu şekilde ya da Ulusal Zehir Danışma Merkezinin önerdiği şekilde olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ilaçlar
ATC kodu: L01X E07

Etki Mekanizması

Lapatinib, EGFR (ErbB1) ve HER2+/(ErbB2+) reseptörlerinin intraselüler tirozin kinaz bölgelerini güçlü, tersinir ve seçici olarak, (sırasıyla 3 nM ve 13 nM olarak hesaplanan Ki^{app} değerleri ile) inhibe eder. Bu reseptörlerden yavaş yavaş (yarı ömrü 300 dakika veya daha uzun) ayrılması nedeniyle benzersiz bir etki mekanizmasına sahip, yeni bir 4-anilinokinazolin kinaz inhibitörüdür. Bu ayrılma hızının, incelenen diğer 4-anilinokinazolin kinaz inhibitörlere kıyasla daha yavaş olduğu bulunmuştur. Lapatinib *in vitro* ortamda ve çeşitli hayvan modellerinde, ErbB aracılı tümör hücresi çoğalmasını inhibe eder.

Tek ajan olarak sahip olduğu aktiviteye ilave olarak *in vitro* çalışmalarda 5 - FU (kapesitabinin aktif metaboliti) ile birlikte kullanıldığı 4 tümör hücresi hattında test edilmiş ve additif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu *in vitro* verilerin klinik anlamı bilinmemektedir.

Lapatinibin büyümeyi inhibe eden etkisi, trastuzumabla koşullandırılmış hücreler üzerinde değerlendirilmiştir. Lapatinib, *in vitro* ortamda trastuzumab içeren besi yerinde uzun süreli çoğalma için seçilen meme kanseri hücre sistemlerine karşı aktivitesini anlamlı düzeyde devam ettirmiştir. Bu bulgular, HER2+/neu(ErbB2+) aracılı iki ajan arasında çapraz direnç olmadığını göstermektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik
Veriler bazı klinik durumlarda lapatinibin trastuzumab temelli rejimlerden daha az etkili olduğunu göstermiştir (ayrıntılar için aşağıya bakınız).

Lapatinibin kapesitabinle birlikte kullanıldığı meme kanseri tedavisindeki etkililiği ve güvenliliği, randomize edilmiş bir çalışmada (EGF100151) değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılmaya uygun olan hastalarda aşırı HER2+/neu(ErbB2+) ekspresyonu olan (IHC 3+ veya IHC 2+ ve FISH pozitif), lokal ilerlemiş veya metastatik meme kanseri vardır, meme kanseri

daha önce uygulanan ve taksanlar, antrasiklinler ve trastuzumabın da dahil olduğu tedaviden sonra ilerlemiştir. Başlangıçtaki LVEF, TYKERB tedavisine başlamadan önce normal sınırlar arasında olduğundan emin olmak için tüm hastalarda değerlendirilmiştir (ekokardiyografiyle ya da MUGA kullanılarak). Klinik çalışmalarda normal alt sınırın altına inmediğinden emin olmak için TYKERB tedavisi sırasında LVEF yaklaşık 8'er haftalık aralıklarla izlenmiştir. LVEF azalmalarının büyük bölümü (% 60'ından fazlası), tedavinin ilk 9 haftası içerisinde gerçekleşmiştir ancak, uzun süreli maruziyet konusundaki veriler sınırlıdır.

Hastalar günde bir kez (sürekli olarak) 1250 mg TYKERB ve kapesitabin (21 günlük her siklüsün ilk 14 günü boyunca 2000 mg/m^2/gün) veya yalnız kapesitabin (21 günlük her siklüsün ilk 14 günü boyunca 2500 mg/m^2/gün) alacak şekilde randomize edilmiştir. Bağımsız bir panel tarafından değerlendirildiği üzere ilerleme kaydedilinceye kadar geçen süre (TTP) primer sonlanma noktası olarak belirlenmiştir. Aşağıda sunulan bulgular, hem araştırıcıların değerlendirmelerine, hem de bağımsız bir gözden geçirme paneli tarafından yapılan gözlemlere dayanmaktadır.

Verilerin kesilme tarihi olan 03 Nisan 2006'daki bulgular (çalışmaya katılımın durdurulduğu tarih), lapatinib artı kapesitabin alan hastalarda anlamlı bir TTP artışı bulunduğunu göstermiştir (bağımsız bir gözden geçirme paneli tarafından değerlendirildiği şekilde, kapesitabin monoterapisiyle karşılaştırıldığında hastalık ilerlemesi ya da meme kanserine bağlı ölüm riskinde %43'lük bir azalmayı yansıtmaktadır). Bkz. Tablo 2.

Tablo 2 Çalışma EGF100151'da İlerleme Görülene Kadar Geçen Süre (lapatinib/ kapesitabin)

	Bağımsız Değerlendirici		**Araştırıcının Değerlendirmesi**	
Etkililik Sonucu	**TYKERB + kapesitabin (N=198)**	**Yalnız kapesitabin (N=201)**	**TYKERB + kapesitabin (N=198)**	**Yalnız kapesitabin (N=201)**
Progresyona kadar geçen süre (TTP)				
Progresyon kaydedilen veya meme kanseri nedeniyle ölen	%41	%51	%61	%63
Progresyona kadar geçen medyan süre (hafta)	27.1	18.6	23.9	18.3
Risk oranı, % 95 güven aralığı (p değeri)	0.57 (0.43, 0.77) 0.00013		0.72 (0.56, 0.92) 0.00762	
Genel Yanıt Oranı, %95 GA	%23.7 (18.0, 30.3)	%13.9 (9.5, 19.5)	%31.8 (25.4, 38.8)	%17.4 (12.4, 23.4)

GA = güven aralığı

Bağımsız bir gözden geçirme paneli tarafından değerlendirildiği şekilde kombinasyon kolunda merkez sinir sisteminde 4 (%2) ilerleme olurken, tek başına kapesitabin kolunda bu sayı 13 (%6) olmuştur.

EGF100151'ye katılımın durdurulduğu sırada (03 Nisan 2006), 399 hasta çalışma tedavisine tedavisine randomize edilmiş durumdaydı ve 9 hasta da tarama aşamasındaydı. Tarama aşamasındaki 9 hastanın tümü ve daha önce kapesitabin monoterapisi almış olanların tümüne kombinasyon tedavisi sunulmuştur. Toplamda 207 hasta kombinasyon tedavisine ve 201 hasta kapesitabin monoterapisine ayrılmıştır.

Tablo 3'de, 01 Ekim 2008 tarihine kadar olan sağkalım verilerinin bir analizi özetlenmiştir.

Tablo 3 EGF100151 Çalışmasından (lapatinib / kapesitabin) elde edilen genel sağkalım verileri

	Tykerb + kapesitabin (N=207)	Yalnız kapesitabin (N=201)
Genel Sağkalım		
Ölen	%81	%86
Medyan genel sağkalım (Hafta)	75.0	64.7
Risk oranı, %95 GA (p değeri)	0.87 (0.71, 1.08) 0.210	

GA = güven aralığı

Çalışma durdurulduktan sonra 36 hasta kapesitabinden, kapesitabin + lapatinib'e geçmiş, bunlardan 26'sı tek başına kapesitabin kullanırken hastalıkta ilerleme olmadan önce geçiş yapmıştır. Çapraz geçiş varlığında tedavi etkisini izole etmek için, çapraz geçişi zamana-bağlı bir değişken olarak alan Cox regresyon analizi ve tedavi etkisi değerlendirmesi yapılmıştır. Bu analizden elde edilen sonuçlar, 0.80'lik bir tedavi etkisi risk oranıyla birlikte %20 şeklinde klinik açıdan anlamlı bir risk azalması bulunduğunu düşündürmektedir (% 95 güven aralığı [GA]: 0.64, 0.99; p=0.043).

Lapatinib ve kapesitabin kombinasyonunun trastuzumab ve kapesitabin kombinasyonu ile etkililik ve güvenliliğinin karşılaştırılmasına ilişkin önceden planlanmış ara analiz (N=475) verileri mevcuttur. HER2 pozitif metastatik meme kanseri olan kadınlarda ilk relaps yeri olarak MSS insidansına iki rejimin etkisini karşılaştıran randomize Faz III çalışması (EGF111438) erken kapatılmıştır. MSS olay insidansı düşük olmuş (lapatinib içeren kolda %2.8 vs trastuzumab içeren kolda %3.7, OR(%95 GA) =0.75(0.25,2.20) ve trastuzumab ve kapesitabin kolunda lapatinib içeren kola göre progresyonsuz sağkalım açısından üstün etkililik (medyan PFS lapatinib içeren kolda 6.6 ay ve trastuzumab içeren kolda 8.0 ay (HR=1.3 (%95 GA:1.0,1.7)) saptanmıştır. Ara analiz zamanında medyan sağkalım lapatinib ve kapesitabin kolunda trastuzumab ve kapesitabin kolundan daha düşük bulunmuştur (HR=1.58 (%95 GA: 1.07, 2.32)).

Lapatinibin QT uzamasına neden olma potansiyeli, ilerlemiş kanser hastalarında yapılan kontrollü olmayan, açık bir doz artırım çalışmasının bir parçası olarak değerlendirilmiştir. 81 hastaya günlük 175 mg ila 1800 mg arasında değişen dozlarda lapatinib verilmiştir. QT aralıkları üzerinde lapatinib etkisinin değerlendirilmesi için 1 ve 14. günlerde EKG çekilmiştir. Otomatik cihazlarla değerlendirilen EKG bulguları ile 81 gönüllüden 13'ünün >480 msaniye QTcF (Friedericia yöntemi ile düzeltilen QT) değerine sahip olduğu veya QTcF değerlerinde >60 msaniye artış olduğu belirlenmiştir. Veri analizi, lapatinib konsantrasyonu ile QTc aralığı arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Lapatinib kinaz inhibitörleri grubuna dahil küçük bir moleküldür. Sarı renkli ve katı haldedir. 25 °C'de sudaki çözünürlüğü 0.007 mg/ml'dir.

Emilim:

Oral uygulamayı takiben lapatinibin emilimi tam olmayıp değişkendir. Serum konsantrasyonları ortalama 0.25 saatte (0 - 1.5 saat arasında) görülür. Lapatinibin doruk plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}), uygulamayı takiben yaklaşık 4 saat sonra ulaşılır. Her gün TYKERB uygulanmasıyla kararlı durum plazma seviyelerine 6 - 7 günde ulaşılması, etkili eliminasyon yarılanma ömrünün 24 saat olduğunu göstermektedir. Günde 1250 mg lapatinib uygulanarak kararlı durum geometrik ortalama (% 95 güven aralığı) C_{maks} değerine 2.43 (1.57 - 3.77) µg/ml ve EAA değerine 36.2 (23.4 - 56) µg*saat/ml ulaşılır.

TYKERB'in günlük olarak tek doz şeklinde uygulandığı durumlara kıyasla bölünmüş dozlar şeklinde uygulandığında, kararlı durumda yaklaşık olarak 2 kat daha yüksek maruziyet (kararlı durum EAA'sı) sağlar.

Yiyeceklerle birlikte alındığında sistemik lapatinib maruziyeti artar. Lapatinibin EAA değeri, yağ bakımından fakir (% 5 yağ - 500 kalori) ya da yağ bakımından zengin (% 50 yağ - 1,000 kalori]) yiyeceklerle birlikte alındığında sırasıyla, yaklaşık 3 ile 4 kat (C_{maks} değerleri sırasıyla yaklaşık 2.5 ile 3 kat daha yüksektir) daha yüksektir.

Dağılım:
Lapatinib, albümine ve alfa-1 asit glikoproteine yüksek (% 99'dan fazla) oranda bağlanır. In vitro çalışmalar lapatinibin, BCRP (ABCG1) ve Pgp (ABCB1) transporterlerinin substratı olduğunu göstermiştir. Ayrıca lapatinibin klinik konsantrasyonlarda in vitro olarak, Pgp (IC_{50} 2.3 µg/ml), BCRP (IC_{50} 0.014 µg/ml) ve OATP1B1 transporterinin (IC_{50} 2.3 µg/ml), karaciğer tarafından alınmasını inhibe ettiği de gösterilmiştir. Bu etkilerin diğer ilaçların farmakokinetiği ya da diğer antineoplastik ilaçların farmakolojik aktivitesi üzerindeki klinik anlamı bilinmemektedir. Lapatinib OAT ya da OCT renal taşıyıcıları anlamlı biçimde inhibe etmemektedir (in vitro IC_{50} değerleri 6.9 µg/ml'den fazla ya da bu düzeye eşit olmuştur).

Biyotransformasyon:
Lapatinib, öncelikle CYP3A4 ve CYP3A5 tarafından olmak üzere, ayrıca CYP2C19 ve CYP2C8'in küçük katkılarıyla, farklı oksidatif metabolitlere geniş kapsamlı olarak metabolize edilir, bunların herhangi biri dozun dışkıdaki bölümünün % 14'ünden veya plazmadaki lapatinib konsantrasyonlarının % 10'undan daha fazlasını oluşturmaz.

Klinik konsantrasyonlarda lapatinib, CYP3A (K_i değerleri 0.6 - 2.3 µg/ml) ve CYP2C8 (0.3 µg/ml) izoenzimlerini *in vitro* olarak inhibe eder. Lapatinib, insan karaciğer mikrozomlarında CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, ve CYP2D6 veya UGT enzimlerini önemli ölçüde inhibe etmez (*in vitro* IC_{50} değerleri 6.9 µg/ml'ye eşit veya fazla).

Bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazolü 7 gün boyunca günde 2 kez 200 mg dozunda alan sağlıklı gönüllülerde sistemik lapatinib maruziyeti yaklaşık 3.6 kat artmış, eliminasyon yarı ömrü de 1.7 kat uzamıştır.

Bir CYP3A4 indükleyicisi olan karbamazepini 3 gün boyunca günde 2 kez 100 mg ve 17 gün boyunca günde 2 kez 200 mg dozunda alan sağlıklı gönüllülerde sistemik lapatinib maruziyeti yaklaşık % 72 oranında azalmıştır.

Eliminasyon:
Klinik dozlarda, tek dozluk uygulamayı takiben terminal faz yarılanma ömrü 14.2 saattir; tekrarlayan dozlarda akümülasyon, etkili eliminasyon yarılanma ömrünün 24 saat olduğunu göstermektedir. Lapatinib eliminasyonu başlıca, CYP3A4/5 metabolizması üzerinden gerçekleşir ayrıca gözardı edilebilecek miktarda renal ekskresyon (< % 2) ile olur. Oral dozun ortalama % 27'si (% 3 ile % 67 arasında) dışkıyla atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Lapatinibin EAA değeri artan doz ile hafif oranda artar. Bununla birlikte, bu doğrusallıktan sapma klinik olarak belirgin değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan veya hemodiyaliz uygulanan hastalarda lapatinibin farmakokinetiği özel olarak incelenmemiştir. Ancak verilen dozun % 2'sinden daha azı değişime uğramamış

lapatinib ve lapatinib metabolitleri şeklinde böbreklerle atıldığından böbrek yetmezliğinun lapatinibin farmakokinetiğini etkilemesi olası değildir.

Karaciğer yetmezliği:
Lapatinibin farmakokinetiği, orta derecede (n = 8) veya şiddetli (n = 4) karaciğer yetmezliği olan hastalarda ve sağlıklı 8 kişiden oluşan kontrol grubunda incelenmiştir. 100 mg'lık tek bir oral dozu izleyen sistemik lapatinib maruziyeti (EAA değeri), orta derecede ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda sırasıyla yaklaşık % 56 ve % 85 oranında yükselmiştir. Yüksek maruziyet riski sebebiyle, karaciğer yetmezliği olan hastalarda TYKERB, dikkatli kullanılmalıdır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun azaltılması önerilir. Tedavi sırasında şiddetli hepatotoksisite gelişen hastalarda, TYKERB tedavisi kesilmeli ve TYKERB tedavisi yeniden başlatılmamalıdır (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Yaş, cinsiyet veya ırkın etkileri:
Yaş, cinsiyet veya ırkın lapatinibin farmakokinetiği üzerindeki etkileri ile ilgili çalışmalar yapılmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Fertilite Yetmezliği
TYKERB, günde 30, 60 ve 120 mg/kg'lık oral dozların verildiği gebe sıçanlar ve tavşanlar üzerinde incelenmiştir. Teratojen etki görülmemiştir ancak sıçanlarda, 120 mg/kg/gün'lük maternal yönden toksik dozlarda (1250 mg TYKERB ve 2000 mg/m^2 kapesitabin kullanan insanlarda beklenen klinik maruziyetin 6.4 katı) lapatinib kullanıldığında minör anormallikler (arteria umblicalis'in sol tarafta bulunması, servikal kaburga ve erken ossifikasyon) ortaya çıkmıştır. Tavşanlarda, 60 ve 120 mg/kg/gün dozlarında lapatinib (1250 mg TYKERB ve 2000 mg/m^2 kapesitabin kullanan insanlarda beklenen klinik maruziyetin sırasıyla % 6.5 ve % 19'u) maternal toksisite ile, 120 mg/kg/gün dozunda lapatinib de abort ile ilişkilidir. Maternal toksisite fötal vücut ağırlığında azalma ve minör iskelet değişiklikleri ile ilişkilidir. Sıçanlardaki bir prenatal ve postnatal gelişme ile ilgili çalışmasında, 60 mg/kg/gün dozunda veya daha yüksek dozlarda (1250 mg TYKERB ve 2000 mg/m^2 kapesitabin kullanan insanlarda beklenen klinik maruziyetin 3.3 katı) yavruların doğum ve doğumdan sonraki 21. gün arasında hayatta kalma oranları azalmıştır. Bu çalışmada, hiç etki görülmeyen en yüksek doz düzeyi 20 mg/kg/gün'dür.

Yapılan bir çalışmada gebe sıçanlara organogenez ve laktasyon sırasında 120 mg/kg/gün (insanlarda beklenen klinik maruziyetin 6.4 katı) dozunda lapatinib uygulandığında yavruların % 91'i doğumdan sonra dördüncü günde ölürken, 60 mg/kg/gün dozunda lapatinib uygulandığında yavruların % 34'ü ölmüştür. Bu çalışmada herhangi bir ~~hiç~~ etki görülmeyen en yüksek doz 20 mg/kg/gün'dür (yaklaşık olarak insanlarda beklenen klinik maruziyete denktir).

Dişilerde 120 mg/kg/gün, erkeklerde 180mg/kg/gün dozuna kadar erkek ve dişi sıçanlarda çiftleşme, üreme ya da üreme bezlerindeki fonksiyonlar üzerinde etkisi yoktur (1250 mg TYKERB ve 2000 mg/m^2 kapesitabin kullanan insanlarda tahmin edilen klinik maruziyetin sırasıyla 6.4 ve 2.3 katı) İnsan doğurganlığı üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

Mutajenez
TYKERB, Çin hamsteri kromozom aberrasyon testi, Ames testi, insan lenfositi kromozom aberrasyon testi ve *in vivo* sıçan kemik iliği kromozom aberrasyon testi gibi bir dizi teste göre klastojen veya mutajen değildir.

Karsinojenez
TYKERB'le yapılan oral karsinojenisite çalışmalarında, insanlarda uygulanan 1250 mg lapatinib ve 2000 mg/m^2 kapesitabin dozu ile elde edilen maruziyet değerlerine kıyasla Eğri Altı Alan (EAA) değerlerine dayanarak farelerde ve erkek sıçanlarda 1.7 kata ve dişi sıçanlarda 12 kata varan maruziyet düzeyleri oluşturan test edilen en yüksek dozlarda şiddetli deri lezyonları gözlenmiştir. Farelerde karsinojenisite bulgusu mevcut değildi. Sıçanlarda, mezenterik lenf nodlarında benign hemanjiyom insidansı kontrollere kıyasla bazı gruplarda daha yüksekken genel aralık dahilinde idi. İnsanlarda uygulanan 1250 mg lapatinib dozu ve 2000 mg/m^2 kapesitabin ile elde edilen maruziyet değerlerine kıyasla sıçanlarda 6 ve 8 kat maruziyet düzeyleri oluşturan dozlarda renal enfarktlar ve papiler nekroz insidansında artış gözlenmiştir. Bu bulguların insanlardaki önemi net değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tabletler:
Mikrokristalize selüloz
Povidon
Sodyum nişasta glikolat
Magnezyum stearat

Film kaplama:
Hipromelloz
Titanyum dioksit (E171)
Makrogol/PEG 400
Polisorbat 80
Sarı demir oksit (E172)
Kırmızı demir oksit (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

70 tabletlik HDPE şişelerde

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı: GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.

Adresi:	Büyükdere Cad. No.173, 1.Levent Plaza B Blok 34394 1.Levent/İstanbul
Tel. no:	212 – 339 44 00
Fax. no:	212 – 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

125/38

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.08.2008
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ

31.10.2013