

Tykerb®
(ditosilato de lapatinibe)

Novartis Biociências S.A.

Comprimidos Revestidos
250 mg

Bula Profissional

TYKERB®

ditosilato de lapatinibe

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos de 250 mg em embalagens com 70 comprimidos.

VIA ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

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

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

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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Estudos Clínicos**

Dados de dois estudos randomizados em cenário metastático (EGF111438 (CEREBREL) e EGF108919 (COMPLETE)) mostraram que **Tykerb®** em combinação com quimioterapia é menos efetivo que trastuzumabe combinado a quimioterapia.

A combinação de **Tykerb®** com trastuzumabe foi avaliada no estudo clínico randomizado EGF104900 e demonstrou eficácia superior versus **Tykerb®** sozinho em pacientes com câncer de mama metastático que progrediram em um regime anterior contendo trastuzumabe.

Tykerb® também foi estudado em combinação com letrozol e teve eficácia superior versus letrozol sozinho em pacientes com câncer de mama HER2-positivo, hormônio receptor-positivo avançado ou metastático.

Veja abaixo para detalhes.

O **Tykerb®** não é indicado em cenário de adjuvância.

Tratamento combinado com Tykerb® e capecitabina**Estudo EGF100151**

A eficácia e a segurança de **Tykerb®** em combinação com capecitabina no tratamento de câncer de mama foram avaliadas em um estudo EGF100151 randomizado de Fase III. 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 fique abaixo da fração para níveis menores que o limite inferior de normalidade. Observou-se a maioria dos casos de declínio da FEVE (> 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 abaixo se basearam na revisão conduzida por um comitê de revisão independente.

Os resultados da data de corte de 03 de Abril de 2006 (a data em que o recrutamento para o estudo foi encerrado), mostrou um aumento no TTP para pacientes tratados com **Tykerb**[®] em combinação com capecitabina (representando uma redução de 43% no risco de progressão da doença ou morte devido ao câncer de mama versus monoterapia com capecitabina, conforme avaliado pelo comitê de revisão independente). Ver Tabela 01.

Tabela 1: Estudo EGF100151 - Dados-Chave de Eficácia do Estudo de Tykerb[®]/capecitabina

Resultados de eficácia	Avaliação Independente		Avaliação do investigador	
	Tykerb [®] com capecitabina (N=198)	Monoterapia com capecitabina (N=201)	Tykerb [®] com capecitabina (N=198)	Monoterapia com capecitabina (N=201)
Progressão ou morte em decorrência do câncer de mama	41%	51%	61%	63%
Tempo Para Progressão mediano (semanas)	27,1	18,6	23,9	18,3
Hazard ratio, IC 95% (valor p)	0,57 (0,43; 0,77) 0,00013		0,72 (0,56; 0,92) 0,00762	
Taxa de Resposta Global, IC 95%	23,7% (18,0; 30,3)	13,9% (9,3; 19,5)	31,8% (25,4; 38,8)	17,4% (12,4; 23,4)

IC = Intervalo de confiança

A taxa de resposta global avaliada pelo comitê de revisão independente foi de 23,7% para pacientes que receberam **Tykerb**[®] em combinação com capecitabina e 13,9% para pacientes que receberam capecitabina. A duração de resposta mediana foi de 32,1 e 30,6 semanas para **Tykerb**[®], 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 com capecitabina em monoterapia, 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 randomizados para inclusão no estudo e outros 9 pacientes estavam sendo submetidos à triagem. O tratamento combinado foi oferecido a 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 EGF100151 (Tykerb[®]/capecitabina)

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

Depois que o estudo foi encerrado, 36 pacientes foram transferidos do tratamento com capecitabina para o tratamento com lapatinibe + capecitabina. Desses pacientes, 26 foram transferidos 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].

Estudo EGF111438 (CEREBEL)

Este Estudo de Fase III randomizado (EGF111438) (N=540) comparou o efeito de Tykerb[®] em combinação com capecitabina em relação à trastuzumabe em combinação com capecitabina na incidência de SNC como local da primeira recidiva em mulheres com câncer de mama metastático com superexpressão do HER2. As pacientes foram randomizadas para receber Tykerb[®] 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, nos 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^a linha). O estudo foi interrompido quando uma análise interina pré-planejada (N=475) revelou eficácia superior do braço de trastuzumabe mais capecitabina e baixa incidência de eventos do SNC.

A análise final confirmou que os resultados do desfecho primário foram inconclusivos devido ao baixo número de eventos de SNC [8 pacientes (3,2%) no braço de Tykerb[®] mais capecitabina apresentaram metástase no SNC como local da primeira progressão versus 12 pacientes (4,8%) no braço de trastuzumabe mais capecitabina] (ver Efeito do Tykerb[®] 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	
	Tykerb [®] + capecitabina	trastuzumabe + capecitabina	Tykerb [®] + 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)	

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 versus Tykerb[®] 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 Tykerb[®] em metástase no SNC

Em termos de resposta objetiva, a monoterapia com Tykerb[®] demonstrou atividade mínima no tratamento de metástases no SNC bem estabelecidas.

Tykerb[®] 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

Estudo EGF104900

A eficácia e a segurança de Tykerb[®] em combinação com trastuzumabe em câncer de mama metastático foram avaliadas no estudo randomizado EGF104900. As pacientes elegíveis eram mulheres com câncer de mama metastático em estágio IV, com amplificação do gene ErbB2 (ou com superexpressão de proteína), expostas a tratamento com antraciclina ou taxanos. 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 foram 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 com progressão objetiva da doença após 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 receber o tratamento combinado na ocasião da progressão da doença.

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. 94% das pacientes eram brancas. A maioria das pacientes nos dois grupos de tratamento tinha doença visceral [215 (73%) pacientes, no total]. Metade das pacientes na população do estudo mostrava receptor de estrogênio negativo e receptor de progesterona negativo [150 (51%) no total]. Um resumo dos pontos de avaliação de eficácia é apresentado na Tabela 4, e os dados de sobrevida total são apresentados na Tabela 5. Resultados da análise de subgrupos com base no fator de estratificação pré-definido (status do receptor hormonal) são apresentados na Tabela 06.

Tabela 4: Estudo EGF104900 - Dados de eficácia

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

¹Estimativa Kaplan-Meier.

Tabela 5: Estudo EGF104900 - 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)
Hazard ratio, IC 95%	0,74 (0,57; 0,97) 0,026	

Tabela 6. Estudo EGF104900 - Resumo de PFS e OS no subgrupo com status de receptor hormonal negativo (lapatinibe mais trastuzumabe)

	Tykerb [®] mais trastuzumabe (N=75)	Tykerb [®] 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 inibidor de aromatase - letrozol

Estudo EGF30008

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 (N=642), ou letrozol mais placebo (N=644). 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 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: Estudo EGF30008 - Dados da Sobrevida Livre de Progressão

	População HER2	
	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	

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 nessa população, o tratamento combinado com **Tykerb**[®] e letrozol melhorou no Objetivo de Taxa de Resposta (27,9% e 14,8%, respectivamente) e na Taxa de Benefício Clínico (47,7% e 28,7%, respectivamente), em comparação com a monoterapia com letrozol. 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: Estudo EGF30008 Dados de Sobrevida Global na população HER2- positiva

	Tykerb [®] 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% valor de p ^b	0.77 (0.52, 1.14) 0.185	
Análise Final da Sobrevida Global (análise <i>post-hoc</i> , 07 de Agosto de 2013)		
Acompanhamento Médio (anos)	7.78	7.55
Óbitos	86 (77%)	78 (72%)
Hazard Ratio, IC 95% valor de p	0.97 (0.7,1.3) 0.842	

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 versus 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.

Estudo LAP016A2307 - EGF114299 (ALTERNATIVE) - Qualquer inibidor de aromatase

A eficácia e segurança de **Tykerb**[®] em combinação com um inibidor de aromatase foram confirmadas em um estudo de Fase III. Os pacientes inscritos eram mulheres na pós-menopausa que tinham câncer de mama metastático HR-positivo/HER2-positivo, que havia progredido após regime de quimioterapia contendo trastuzumabe e terapias endócrinas.

O estudo foi projetado principalmente para avaliar um benefício potencial de PFS do bloqueio duplo de HER2 (**Tykerb**[®] + trastuzumabe) versus bloqueio único de HER2 (**Tykerb**[®] ou trastuzumabe). Todos os 3 braços do estudo continham um inibidor de aromatase (IA).

Um total de 355 pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1:1 para **Tykerb**[®] 1000 mg + trastuzumabe (dose de ataque: 8 mg/kg; dose de manutenção: 6 mg/kg IV a cada 3 semanas) + IA (N = 120), ou trastuzumabe (dose de ataque: 8 mg/kg; dose de manutenção: 6 mg/kg IV a cada 3 semanas) + IA (N=117), ou **Tykerb**[®] 1500 mg + IA (N=118).

O endpoint primário foi PFS com base na avaliação radiológica local comparando **Tykerb**[®] + trastuzumabe + IA versus trastuzumabe + IA.

O estudo atingiu seu objetivo principal, demonstrando uma redução de risco estatisticamente significativa e clinicamente significativa de 38% na PFS e um prolongamento de 5,4 meses da PFS mediana em favor do tratamento com **Tykerb**[®] + trastuzumabe + IA. A PFS mediana (IC 95%) foi de 11,0 meses (8,3, 13,8) para **Tykerb**[®] + trastuzumabe + IA e 5,6 meses (5,4, 8,3) para trastuzumabe + IA (ver Tabela 9).

Tabela 9 Resumo da sobrevida livre de progressão do estudo EGF114299

	Tykerb [®] (1000mg) + Trastuzumabe + IA N=120	Tykerb [®] (1500mg) + IA N=118	Trastuzumabe + IA N=117
Eventos, n (%)	62 (52%)	75 (64%)	75 (64%)
PFS mediana, meses (95% IC)	11,0 (8,3; 13,8)	8,3 (5,8; 11,1)	5,6 (5,4; 8,3)
HR ⁽¹⁾ 95% IC	0,62 (0,45; 0,88)	0,85 (0,62; 1,17)	-

Valor P	0,0063	0,3159	-
⁽¹⁾ Taxa de risco estratificada para tratamento experimental em comparação com trastuzumabe + IA.			

Neste estudo, o perfil de segurança dos grupos de tratamento foi consistente com a segurança conhecida desses agentes.

Referências Bibliográficas

Clinical Overview. COMPLETE and CEREBEL, clinical studies final results, EGF111438, EGF108919. GSK, 2013 (v17-EGF111438-EGF108919-FR, COMPLETE).

Clinical Overview. Without lapatinib + paclitaxel indication D2012-6157, GSK, 2012.

Clinical Overview. With lapatinib + paclitaxel indication, D2012-6158, GSK, 2012.

Clinical Overview. Lapatinib in combination with capecitabine, GSK, 2006 (v1-2.5 Seq000).

Summary of Clinical Efficacy. GSK, 2006 v1-2.7.3 Seq000).

[Study EGF100151]. Specific obligation SO-01: Report of an updated analysis of survival to 01-Oct-2008 for Study EGF100151. GSK, November 2008 (v7-D2008-6163, Seq020).

Clinical Overview. Clinical studies (TTP and OS EGF100151). D2009-5293. GSK, 26-Aug-2009. (v7-D2009-5293).

Clinical Overview. Clinical studies (CNS metastases), GSK, 2015.

Clinical Overview. GSK, 2012 (v13-2.5 Seq098).

Summary of Clinical Pharmacology. GSK, 2012 (v13-2.7.2 Seq098).

Summary of Clinical Efficacy. GSK, 2012 (v13-2.7.3 Seq098).

[Study EGF104900] A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase III Study of Lapatinib in Combination with Trastuzumab versus Lapatinib Monotherapy in Subjects with Metastatic Breast Cancer whose Disease has Progressed on a Trastuzumab-Containing Regimen. GSK, 2-Feb-2012 (v13 EGF104900/2011N114550_00, Seq098).

Clinical Overview. 'Clinical studies (subgroup analysis)', GSK, 2013.

Clinical Overview. GSK, 2009 (v6-2.5 Seq026).

Summary of Clinical Pharmacology. GSK, 2009 (v6-2.7.2 Seq026)].

Summary of Clinical Efficacy. GSK, 2009 (v6-2.7.3 Seq026).

[Study EGF30008] A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase III Study Comparing Lapatinib and Letrozole versus Letrozole in Subjects with Estrogen/Progesterone Receptor-Positive Advanced or Metastatic Breast Cancer. GSK, 20-Feb-2009 (v6-EGF30008/ YM2007/00007/00, Seq026).

Clinical Overview. Clinical studies (AIs on OS-DFS), GSK, 2015.

Summary of Clinical Efficacy. Clinical studies GSK, 2014 (v-18-2.7.3 Seq143).

Clinical Overview in hormone receptor positive, HER2-positive metastatic breast cancer in postmenopausal women who have received prior trastuzumab and endocrine therapies (Final analysis of the primary efficacy endpoint Study EGF114299) / LAP016A2307). Novartis. 06-Dec-2018.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Receptor de fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER)2 inibidor de tirosina quinase (código ATC: L01EH01)

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

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

Efeitos Farmacodinâmicos

Eletrofisiologia cardíaca

Prolongamento QT

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

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

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral do lapatinibe, a absorção é incompleta e variável (coeficiente de variação de aproximadamente 50% a 100% da área sob a curva (AUC, na sigla em inglês)). As concentrações séricas aparecem após intervalo médio de 0,25 hora (faixa de 0 a 1,5 hora). As concentrações máximas no plasma ($C_{\text{máx}}$) são atingidas cerca de 4 horas após a administração. A dosagem diária de 1.250 mg produz média geométrica estável (intervalo de confiança de 95%) dos valores de $C_{\text{máx}}$ de 2,43 (de 1,57 a 3,77) $\mu\text{g/mL}$ e dos valores de AUC de 36,2 (de 23,4 a 56,0) $\mu\text{g.h/mL}$.

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

Distribuição

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

Biotransformação/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.

Eliminação

A meia-vida do lapatinibe medida após doses únicas aumenta conforme a elevação das doses. Entretanto, a dosagem diária de **Tykerb**[®] resulta em um estado de equilíbrio dentro de seis a sete dias, o que indica meia-vida efetiva cerca de 1 dia. 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.

Avaliação *in vitro* do potencial de interação medicamentosa

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

Populações Especiais

Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)

A farmacocinética de **Tykerb**[®] em pacientes pediátricos não foi estabelecida.

Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

A idade não parece afetar a farmacocinética do lapatinibe, com base na análise dos resultados dos estudos individuais. Um exame de dados combinados, abrangendo um intervalo de 18 a 82 anos, não sugere nenhum efeito.

Gênero

O sexo não parece afetar a farmacocinética do lapatinibe. Um exame de dados combinados, incluindo > 300 mulheres e > 450 homens, não sugere nenhuma diferença.

Raça/etnia

Os dados disponíveis do estudo não indicam distinção relacionada à raça/etnia.

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 requer 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 permanentemente (ver Posologia e Modo de Usar e Advertências e Precauções).

Farmacogenômica

Variações polimórficas nas enzimas metabolizadoras de fármacos, transportadores, receptores e outras proteínas que podem afetar a farmacocinética do lapatinibe não foram exploradas.

Os alelos HLA DQA1*02:01 e DRB1*07:01 foram associados à hepatotoxicidade em um subestudo genético de um estudo de monoterapia com **Tykerb**[®] (ver Advertências e precauções - Hepatotoxicidade).

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. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

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

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo “torsades de pointes”, que é potencialmente fatal (morte súbita).

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

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

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

Pacientes apresentando os alelos HLA como DQA1*02:01 e DRB*07:01 possuem um maior risco de hepatotoxicidade associada ao uso de **Tykerb**[®]. Em um grande estudo clínico randomizado de **Tykerb**[®] em monoterapia (EGF114471; n=1.194), o risco global de dano hepático grave (ALT > 5 x o limite máximo normal, grau 3 CTCAE NCI) foi 2% (1:50), o risco nos portadores de DQA1*02:01 e DRB*07:01 foi de 8% (1:12) e o risco de não portadores foi de 0,5% (1:200). A presença dos alelos de risco HLA é comum (15 a 25%) em caucasianos, asiáticos, africanos e na população hispânica. No entanto, é baixa (1%) na população japonesa.

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

Diarreia: 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. O uso de **Tykerb**[®] tem sido associado à diarreia, incluindo diarreia grave (ver Reações Adversas). Diarreia pode ser grave e casos de óbito foram relatados. A diarreia normalmente ocorre no início do tratamento com **Tykerb**[®] e, em aproximadamente metade desses pacientes a diarreia inicia-se nos primeiros seis dias. Esta dura, geralmente, 4 a 5 dias. Os pacientes devem ser instruídos a relatar imediatamente qualquer alteração dos padrões intestinais. Recomenda-se o tratamento imediato da diarreia com antidiarreicos, como loperamida, depois da primeira evacuação sem formação de bolo fecal. O tratamento imediato dessa reação com antidiarreicos, como loperamida, após a primeira alteração nas fezes é recomendado. Quadros graves de diarreia podem exigir fluidos e eletrólitos orais ou intravenosos, antibióticos como fluoroquinolona (especialmente se a diarreia persistir por mais de 24 horas, com febre ou neutropenia grau 3 ou 4) ou interrupção ou descontinuação de **Tykerb**[®] (ver Atraso e Redução de dose e Outras toxicidades, em Posologia e Modo de Usar).

Reações cutâneas graves

Reações cutâneas graves foram relatadas com o uso de **Tykerb**[®]. Em caso de suspeita de eritema multiforme ou reações de risco à vida, como Síndrome de Stevens-Johnson ou Necrólise Epidermal Tóxica (*rash* cutâneo

progressivo com bolha ou lesão mucosa frequente), o tratamento com Tykerb® deve ser descontinuado (ver Posologia e Modo de Usar).

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

Populações especiais

Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)

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

Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

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

Farmacologia de segurança

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

Toxicidade de dose repetida

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

Carcinogenicidade e mutagenicidade

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

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 2,6 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.

Gravidez, lactação e potencial reprodutivo em homens e mulheres

Gravidez

Resumo do risco

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

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

Dados em animais

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

Não foram observados efeitos teratogênicos, no entanto, anomalias menores (do lado esquerdo da artéria umbilical, costela cervical e ossificação precoce) ocorreram em ratas na dose tóxica materna de 120 mg/kg/dia (aproximadamente 6,5 vezes a exposição clínica humana com base na AUC após uma dose de 1250 mg de lapatinibe e mais capecitabina).

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

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

Lactação

Resumo do risco

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

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano: Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Mulheres e homens com potencial reprodutivo

Contraceção

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

Infertilidade

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

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

Categoria D de risco na gravidez.

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

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Interações com inibidores de CYP3A4

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

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

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

Interações com indutores de CYP3A4

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

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

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

Medicamentos que afetam o pH gástrico

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

Efeitos de Tykerb[®] em outros medicamentos

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

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

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

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

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

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

Efeito de Tykerb[®] nas proteínas de transporte

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

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

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

Interações com alimentos e bebidas

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Mantenha o produto na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). O prazo de validade é de 36 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.

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

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

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

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

Posologia

População alvo geral
Câncer de mama metastático com superexpressão de HER2**Tykerb® em coadministração com capecitabina**

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

A dose recomendada de capecitabina é de 2.000 mg/m² por dia, divididos em duas tomadas diárias, com intervalos de 12 horas (ou seja, a administração é de 12 em 12 horas). A capecitabina deve ser usada em intervalos (ou ciclos) de 21 dias, do dia 1 ao dia 14 (do 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, 4 comprimidos) uma vez ao dia continuamente, quando ingerido em combinação com trastuzumabe.

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

Tykerb® em combinação com um inibidor da aromatase

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

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

Atraso e redução de dose (todas as indicações)**Reações cardíacas** (ver Advertências e Precauções)

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

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

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

Diarreia (ver Advertências e Precauções e Reações Adversas)

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

Reações Cutâneas Graves (ver Advertências e Precauções)

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

Outras toxicidades (ver Advertências e Precauções e Reações Adversas)

Pode-se considerar a descontinuação ou interrupção do tratamento com **Tykerb®** se houver toxicidade igual ou superior ao Grau 2 segundo os critérios NCI/CTCAE. A administração pode ser reiniciada na dose padrão de 1000 mg/dia, 1250 mg/dia ou 1500 mg/dia, se a toxicidade melhorar para grau 1 ou menor. Se houver recorrência da toxicidade, o tratamento com **Tykerb®** deve ser reiniciado em uma dose mais baixa (reduzida de 1000 mg/dia para 750 mg/dia, de 1250 mg/dia para 1000 mg/dia ou de 1500 mg/dia para 1250 mg/dia).

Populações especiais

Insuficiência renal

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

Insuficiência hepática

O lapatinibe (**Tykerb**[®]) é metabolizado no fígado. A insuficiência hepática moderada associou-se ao aumento de 56% na exposição sistêmica, enquanto a insuficiência grave relacionou-se a 85% de aumento. A administração de **Tykerb**[®] a pacientes com insuficiência hepática requer cuidado em virtude da maior exposição (ver Advertências e Precauções; e Populações Especiais, em Propriedades Farmacocinéticas – Características Farmacológicas).

Pacientes com insuficiência hepática grave (classe C na escala de *Child-Pugh*) devem reduzir sua dose de **Tykerb**[®]. A redução da dose de 1250mg/dia para 750 mg/dia ou de 1500mg/dia para 1000mg/dia é prevista em pacientes com insuficiência hepática grave para ajustara AUC para a faixa normal. No entanto, não há dados clínicos sobre esse ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática grave (ver Advertências e Precauções; e Populações Especiais, em Propriedades Farmacocinéticas – Características Farmacológicas).

Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)

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

Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

Existem dados limitados sobre o uso de **Tykerb**[®] em pacientes com 65 anos ou mais. Ver tabela 10.

Tabela 10. Número de pacientes geriátricos

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

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de estudos clínicos

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

Resumo tabulado das reações adversas dos estudos clínicos

Reações Adversas a Medicamentos (RAMs) dos estudos clínicos estão listadas de acordo com a classe dos sistemas de órgãos do MedDRA nas Tabelas 11-15. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as RAMs são classificadas pela frequência, com as mais frequentes em primeiro lugar. A categoria de frequência correspondente para cada RA é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum (≥1/10); comum (≥1/100 a <1/10); incomum (≥1/1.000 a <1/100); rara (≥1/10.000 a <1/1.000); muito rara (<1/10.000).

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

Tabela 11 – Reações adversas relatadas associadas a Tykerb®

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

¹ ver Contraindicações

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

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

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

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

Reações adversas com Tykerb® em combinação com capecitabina:

Além das reações adversas observadas com o uso de Tykerb® em monoterapia, as reações adversas relatadas a seguir foram associadas ao uso de Tykerb® em combinação com capecitabina no estudo EGF100151 com diferença de frequência $\geq 5\%$ versus uso isolado de capecitabina. Esses dados baseiam-se na exposição de 198 pacientes à combinação.

Tabela 12 – Reações adversas que ocorrem em EGF100151 com diferença de frequência $\geq 5\%$ versus uso isolado de capecitabina

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

As reações a seguir listadas na tabela 13 foram relatadas e associadas à combinação de Tykerb® e capecitabina, mas são similares ao uso da capecitabina em monoterapia:

Tabela 13 – Reações adversas adicionais que ocorrem em EGF100151 com uma frequência similar para a combinação versus uso da capecitabina em monoterapia

Reações adversas	Categoria de frequência
------------------	-------------------------

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

Reações adversas com Tykerb® em combinação com trastuzumabe:

Não houve relatos de reações adversas adicionais associadas com Tykerb® em combinação com trastuzumabe. Houve um aumento na incidência de toxicidade cardíaca, mas esses eventos foram de natureza e gravidade comparáveis àquelas relatadas no programa clínico de Tykerb® (ver Toxicidade Cardíaca, em Advertências e Precauções). Esses dados baseiam-se na exposição de 149 pacientes a essa combinação no estudo de fase III EGF104900.

Reações adversas com Tykerb® em combinação com letrozol:

Além das reações adversas observadas com o uso de Tykerb® em monoterapia, as seguintes reações adversas foram relatadas associadas à combinação de Tykerb® com letrozol no estudo EGF30008, com diferença de frequência de $\geq 5\%$ versus uso isolado de letrozol. Esses dados baseiam-se na exposição de 654 pacientes à combinação.

Tabela 14 – Reações adversas com uma diferença de frequência de $\geq 5\%$ versus uso isolado de letrozol no estudo EGF30008

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

Dados Pós-comercialização

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

Tabela 15 – Reações adversas a partir de relatos espontâneos e literatura (frequência não conhecida)

Reações adversas
Distúrbios cardíacos
Arritmia ventricular/Torsades de Pointes (TdP)
Prolongamento do QT em eletrocardiograma
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo
Reações adversas cutâneas graves, incluindo Síndrome de Stevens Johnson (SJS) e necrólise epidermal tóxica (TEN)
Lesões cutâneas¹
¹ A frequência de lesões cutâneas em um conjunto de dados de ensaios clínicos agrupados foi de 4,9% (comum)

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

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

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

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

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

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0068.1137

Produzido por:

Glaxo Operations UK Limited, Ware, Reino Unido ou Novartis Pharmaceuticals S.R.L., Targu Mures, Romênia (vide cartucho).

Importado e Registrado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo – SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 15/10/2025.



CDS 18.08.21

NA

VPS9

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/04/2017	0605848/17-5	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2013	1015886/13-3	MEDICAMENTO NOVO – Alteração de Posologia	13/03/2017	- Dizeres Legais	VP1	250 MG COM REV FR PLAS OPC X 70
							- Posologia e Modo de usar - Dizeres Legais	VPS1	
26/06/2017	1291884/17-9	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/12/2016	2661707/16-7	MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	25/06/2017 (início da vigência do registro)	- Dizeres Legais	VP1	250 MG COM REV FR PLAS OPC X 70
							- Dizeres Legais	VPS1	
30/06/2017	1331958/17-2	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2017	1331958/17-2	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2017	- Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP2	250 MG COM REV FR PLAS OPC X 70
							- Posologia e Modo de usar - Reações Adversas - Dizeres Legais	VPS2	
25/09/2018	0930827/18-0	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/09/2018	0930827/18-0	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/09/2018	- Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior que a indicada deste medicamento?	VP3	250 MG COM REV FR PLAS OPC X 70

Tykerb (ditosilato de lapatinibe) / Comprimido Revestido / 250mg

							<ul style="list-style-type: none"> - Advertências e Precauções - Interações Medicamentosas - Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas - Superdose 	VPS3	
16/05/2019	0435229197	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/05/2019	0435229197	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/05/2019	<ul style="list-style-type: none"> - NA 	VP3	250 MG COM REV FR PLAS OPC X 70
						<ul style="list-style-type: none"> - Advertências e precauções - Interações Medicamentosas - Reações Adversas 	VPS4		
23/04/2021	1560686214	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/04/2021	1560686214	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/04/2021	<ul style="list-style-type: none"> - NA 	VP3	250 MG COM REV FR PLAS OPC X 70
						<ul style="list-style-type: none"> - Reações Adversas 	VPS5		
17/09/2021	3684926213	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/09/2021	3684926213	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/09/2021	<ul style="list-style-type: none"> - Apresentação - Composição - Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? 	VP4	250 MG COM REV FR PLAS OPC X 70
						<ul style="list-style-type: none"> - Apresentação - Composição - Contraindicações - Advertências e Precauções - Reações Adversas 	VPS6		
29/09/2022	4762932/22-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação	04/05/2020	1382837/20-1	11023 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de	25/08/2022	<ul style="list-style-type: none"> - Dizeres legais 	VP5	250 MG COM REV

		de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12			medicamento de liberação convencional		- Dizeres legais	VPS7	FR PLAS OPC X 70
			27/09/2022	4747891/22-8 4747893/22-4 4747880/22-2	11126 - RDC 73/2016 - NOVO - Exclusão de local de embalagem primária do medicamento 11129 - RDC 73/2016 - NOVO - Exclusão de local de embalagem secundária do medicamento 11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	-	- Dizeres legais	VP5	
							- Dizeres legais	VPS7	
			06/05/2020	1409238/20-7	11107 RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	25/08/2022	- NA	VP5	
							- Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS7	
			29/09/2022	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/09/2022	- 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?	VP5	
							- Indicações - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VPS7	
10/04/2024	0450276/24-4	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –	10/04/2024	0450276/24-4	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no	10/04/2024	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Dizeres legais	VP6	250 MG COM REV FR PLAS OPC X 70

Tykerb (ditosilato de lapatinibe) / Comprimido Revestido / 250mg

		publicação no Bulário RDC 60/12			Bulário RDC 60/12		- Advertências e precauções - Dizeres legais	VPS8	
21/10/2025	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/10/2025	1380825/25-7	11005 – RDC 73/2016 – NOVO – Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	15/10/2025	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Dizeres legais	VP7	250 MG COM REV FR PLAS OPC X 70
							- Advertências e precauções - Dizeres legais	VPS9	