



LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Tykerb®

ditosilato de lapatinibe

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos de 250 mg em cartuchos com 70 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO A PARTIR DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de Tykerb® contém:

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

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

* celulose microcristalina, povidona, glicolato de amido sódico, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol/PEG 400, polissorbato 80, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tykerb®, em combinação com capecitabina, é indicado no tratamento de pacientes com câncer de mama, avançado ou metastático, cujos tumores apresentem superexpressão da proteína ErbB2+ (HER2/neu) e que tenham recebido quimioterapia prévia, inclusive com trastuzumabe (ver Estudos clínicos, em Resultados de eficácia).

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 superexpressam ErbB2 (HER2/neu) e para as quais a terapia hormonal é recomendada. Tykerb, em combinação com um inibidor de aromatase, não foi comparado a um regime terapêutico contendo trastuzumabe, no tratamento do câncer de mama metastático.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos

A eficácia e a segurança de Tykerb® em combinação com capecitabina no tratamento de câncer de mama foram avaliadas em um estudo clínico randomizado de fase III. Participaram do estudo pacientes com câncer de mama metastático ou localmente avançado, com superexpressão de ErbB2 e em progressão após tratamento anterior com taxanos, antraciclina e trastuzumabe. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi avaliada em todos os pacientes por meio de ecocardiograma ou de cintilografia de perfusão do miocárdio (MUGA, na sigla em inglês) antes do início do tratamento com Tykerb® para assegurar que a FEVE basal estivesse dentro dos limites normais. Em estudos clínicos, a FEVE foi monitorizada em intervalos de aproximadamente oito semanas durante o tratamento com lapatinibe para assegurar que não houvesse declínio da fração para níveis menores que o limite inferior de normalidade. Observou-se a maioria dos casos de declínio da FEVE (mais de 60%) durante as primeiras nove semanas de tratamento, mas os dados disponíveis sobre a exposição a longo prazo eram limitados.

A distribuição dos 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 objetivo primário (*primary endpoint*) foi o tempo até a progressão (TTP, na sigla em inglês) da doença, e os resultados apresentados abaixo se basearam na revisão conduzida por um comitê de revisão independente. O estudo foi suspenso com base nos resultados de uma análise parcial planejada (*interim analysis*) que mostrou melhora do TTP (51% de redução do risco de ocorrer progressão) nas pacientes tratadas com Tykerb em combinação com capecitabina. Uma análise parcial planejada (*interim analysis*) foi conduzida com data de término em 15 de novembro de 2005. Essa análise mostrou melhora do TTP (51% de redução do risco de progressão) nos pacientes tratados com Tykerb® combinado com capecitabina em comparação ao uso isolado de capecitabina.

Tabela 1: Dados-chave de eficácia da análise parcial planejada do estudo EGF100151 (Tykerb®/capecitabina)

Resultados de eficácia	Tykerb® com capecitabina (N=163)	Capecitabina isolada (N=161)
Tempo até a progressão da doença		
Progressão ou óbito em virtude do câncer de mama	30%	45%
Tempo médio de progressão (semanas)	36,7	19,1
Proporção de risco (IC de 95%) [valor de p]	0,49 (0,34-0,71) 0,00008	
Índice geral de resposta (IC de 95%)	22,1% (16,0-29,2)	14,3% (9,3-20,7)
Duração média da resposta (semanas)	35,1	30,7

Quando administrado em combinação com capecitabina, Tykerb® prolongou significativamente a sobrevida livre de progressão da doença, em comparação à capecitabina isolada. À época da análise parcial planejada, os dados de sobrevida não eram suficientes para detectar uma diferença na sobrevida global entre os grupos de tratamento: 36 participantes (22%) do grupo tratado com Tykerb® em combinação com capecitabina e 35 (22%) do grupo tratado somente com capecitabina faleceram. No grupo de tratamento combinado houve 4 progressões da doença no sistema nervoso central, em comparação a 11 progressões observadas no grupo tratado somente com capecitabina. Essa diferença não teve significância estatística.

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 Femara® (letrozol)

Tykerb® foi estudado em combinação com letrozol para o tratamento de câncer de mama avançado ou metastático em mulheres pós-menopáusicas positivas para receptores de hormônios (positivas para receptores de estrogênio [ER] e/ou positivas para receptores de progesterona [PgR]).

O estudo EGF30008 foi um estudo randomizado, duplo-cego e controlado em pacientes com câncer de mama (CM) localmente avançado ou metastático positivo para receptores de hormônios (RH+), que não haviam recebido tratamento sistêmico anterior para a doença metastática. Mil duzentas e oitenta e seis pacientes foram randomizadas para receber letrozol 2,5 mg uma vez ao dia combinado a **Tykerb®** 1500 mg uma vez ao dia, ou letrozol com placebo. A randomização foi estratificada por locais da doença e terapia adjuvante antiestrogênio anterior. O status do receptor ErbB2 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 ErbB2 (a “população positiva para ErbB2”), que foi a população primária previamente especificada para a análise da eficácia. Havia 952 pacientes negativas para ErbB2 e um total de 115 pacientes cujo status do receptor ErbB2 não foi confirmado.

Na população positiva para ErbB2, 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 2).

Tabela 2: Dados da sobrevida livre de progressão da doença do Estudo EGF30008 (Tykerb® / letrozol)

	População positiva para ErbB2		População de Intenção de tratamento		População negativa para ErbB2	
	N = 111	N = 108	N = 642	N = 644	N = 478	N = 474
	TYKERB 1500 mg/dia + letrozol 2,5 mg/dia	letrozol 2,5 mg/dia + placebo	TYKERB 1500 mg/dia + letrozol 2,5 mg/dia	letrozol 2,5 mg/dia + placebo	TYKERB 1500 mg/dia + letrozol 2,5 mg/dia	letrozol 2,5 mg/dia + placebo
Sobrevida média, semanas (IC 95%)	35,4 (24,1; 39,4)	13,0 (12,0; 23,7)	51,7 (47,6; 59,6)	47,0 (36,9; 50,9)	59,7 (48,6; 69,7)	58,3 (47,9; 62,0)
Harzard ratio	0,71 (0,53; 0,96)		0,86 (0,76; 0,98)		0,90 (0,77; 1,05)	
Valor p	0,019		0,026		0,188	

IC = Intervalo de confiança.

O benefício de **Tykerb®** e letrozol na sobrevida livre de progressão da doença na população positiva para ErbB2 foi confirmado em uma análise de regressão de Cox previamente planejada (HR=0,65 [IC 95%: 0,47; 0,89]; p=0,008). Além do benefício da sobrevida livre de progressão da doença observado na população positiva para ErbB2, o tratamento combinado com **Tykerb®** e letrozol proporcionou uma melhora na Taxa de Resposta Total (TRT), em comparação com a monoterapia com letrozol (27,9% e 14,8%, respectivamente) e na Taxa de Benefício Clínico (TBC) (47,7% e 28,7%, respectivamente). Embora os dados ainda não estejam completos, uma tendência para um benefício para a sobrevida foi observada para a combinação de **Tykerb®** e letrozol (HR=0,77 [IC 95%: 0,52-1,14]; p=0,185).

Na população de Intenção de tratamento (ITT), a sobrevida livre de progressão da doença determinada pelo investigador foi maior entre os dois grupos de tratamento (ver Tabela 2). Embora seja estatisticamente significativa, a diferença não foi considerada clinicamente relevante.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O lapatinibe é um novo inibidor da quinase 4-anilinoquinazolina. Tem mecanismo de ação peculiar, pois representa um inibidor potente, reversível e seletivo dos domínios da tirosina quinase dos receptores ErbB1 e ErbB2 HER2 (valores K_i^{app} estimados de 3nM e 13nM respectivamente), com dissociação lenta desses receptores (meia-vida igual ou superior a 300 minutos). Demonstrou-se que esse índice de dissociação é mais lento que os de outros inibidores da quinase 4-anilinoquinazolina estudados. O lapatinibe inibe, *in vitro* e em vários modelos animais, o crescimento de células tumorais orientado pelos receptores ErbB.

Além de sua atividade como agente único, demonstrou-se um efeito adicional em estudo *in vitro* quando lapatinibe e 5-FU (o metabólito ativo da capecitabina) foram usados em combinação nas quatro linhagens de células tumorais testadas. O significado clínico desses dados *in vitro* ainda é desconhecido.

Os efeitos de inibição de crescimento demonstrados pelo lapatinibe foram avaliados em linhagens celulares preconicionadas com trastuzumabe. O lapatinibe demonstrou atividade significativa *in vitro* contra linhagens celulares de câncer de mama selecionadas para crescimento de longo prazo em meio que continha trastuzumabe. Essas descobertas sugerem ausência de resistência cruzada entre esses dois agentes específicos para ErbB2+.

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

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

A exposição sistêmica ao lapatinibe aumenta quando a substância é administrada às refeições (ver Posologia e modo de usar e Interações medicamentosas). Os valores de AUC são cerca de três a quatro vezes mais altos ($C_{\text{máx}}$ 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 (superior a 99%) com a albumina e com a glicoproteína ácida alfa₁. Estudos *in vitro* indicam que ele representa um substrato para as proteínas transportadoras BCRP (ABCG1) e a glicoproteína P (ABCB1). O lapatinibe também demonstrou inibir esses transportadores de efluxo *in vitro*, assim como o transportador de captação hepática OATP1B1, em concentrações clinicamente relevantes (os valores de IC_{50} eram iguais ou inferiores a 2,3 $\mu\text{g/mL}$). O significado clínico desses efeitos sobre a farmacocinética de outros medicamentos ou sobre a atividade farmacológica de outros agentes antineoplásicos ainda é desconhecido.

Metabolismo

O lapatinibe sofre metabolismo extenso, principalmente pelas enzimas CYP3A4 e CYP3A5, com contribuições menores de CYP2C19 e CYP2C8, para vários metabólitos oxidados, nenhum dos quais é responsável por mais de 14% da dose recuperada nas fezes nem por mais de 10% da concentração da substância no plasma.

O lapatinibe inibe a ação da CYP3A (K_i de 0,6 a 2,3 $\mu\text{g/mL}$) 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 iguais ou superiores a 6,9 $\mu\text{g/mL}$).

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

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

Eliminação

A meia-vida do lapatinibe medida após doses únicas aumenta conforme a elevação das doses. Entretanto, a dosagem diária de lapatinibe resulta em um estado de equilíbrio dentro de seis a sete dias, o que indica meia-vida efetiva de 24 horas. O lapatinibe é eliminado predominantemente por meio do metabolismo efetuado pela enzima CYP3A4/5. A via primária de eliminação do lapatinibe e seus metabólitos são as fezes, e menos de 2% da dose (como lapatinibe e metabólitos) é excretada na urina. A recuperação dessa substância nas fezes representa a média de 27% (faixa de 3% a 67%) de uma dose oral do agente.

Populações especiais

Insuficiência renal

A farmacocinética do lapatinibe não foi estudada especificamente em pacientes com disfunção renal nem nos que se submetem a hemodiálise. Entretanto, é pouco provável que a disfunção renal afete a farmacocinética do lapatinibe, uma vez que menos de 2% da dose administrada (como lapatinibe inalterado e metabólitos) é eliminada pelos rins.

Insuficiência hepática

A farmacocinética do lapatinibe foi examinada em pacientes com disfunção hepática moderada (n=8) ou grave (n=4) e em oito pacientes sadios de controle. A exposição sistêmica (AUC) ao lapatinibe após uma única dose oral de 100 mg aumentou cerca de 56% e 85%, respectivamente, em pacientes com insuficiência hepática moderada e grave. Portanto, a administração de **Tykerb®** a pacientes com disfunção hepática deve ser feita com cautela devido ao aumento da exposição ao fármaco. O médico deve reduzir a dose para pacientes com insuficiência hepática grave preexistente. Caso se desenvolva hepatotoxicidade grave durante o tratamento, **Tykerb®** deve ser descontinuado, e os pacientes não mais receberão o fármaco (ver Posologia e modo de usar e Advertências e precauções).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Tykerb® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da formulação.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Tykerb® associa-se a relatos de redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) (ver Reações adversas). Dessa forma, este medicamento deve ser administrado com cautela a pacientes que apresentem condições clínicas que possam prejudicar a função do ventrículo esquerdo. A FEVE deve ser avaliada em todos os pacientes antes de iniciar o tratamento com **Tykerb®** para assegurar que a fração basal esteja dentro dos limites normais. A FEVE deve ser continuamente avaliada durante o uso de **Tykerb®** para assegurar que não caia a níveis inaceitáveis (ver Atraso e redução de dose e Reações cardíacas, em Posologia e modo de usar, e Estudos clínicos, em Resultados de eficácia). **Tykerb®** associa-se também com relatos de doença pulmonar intersticial e pneumonite (ver Reações adversas). Os pacientes devem ser monitorizados para detecção de sintomas pulmonares indicativos de doença pulmonar intersticial e pneumonite (ver Posologia e modo de usar).

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% dos pacientes) e na prática pós-comercialização. A hepatotoxicidade pode ser grave, e houve relatos de morte, embora a relação com **Tykerb®** seja incerta. A hepatotoxicidade pode ocorrer depois de alguns dias ou até vários meses após o início do tratamento. Os testes de função hepática (transaminases, bilirrubina e fosfatase alcalina) devem ser monitorizados antes do início do tratamento, a cada quatro ou seis semanas durante o tratamento e conforme indicação clínica. Se as alterações da função hepática forem graves, deve-se descontinuar o tratamento com **Tykerb®**, e os pacientes não mais receberão o fármaco (ver Reações adversas).

Se for necessário administrar **Tykerb®** a pacientes com insuficiência hepática grave preexistente, recomenda-se a redução da dose. Se houver desenvolvimento de hepatotoxicidade grave durante o tratamento, deve-se descontinuar a administração de **Tykerb®**, e os pacientes não mais receberão o fármaco (ver Posologia e modo de usar; e Populações especiais, em Farmacocinética).

O uso de **Tykerb®** tem sido associado a diarreia, às vezes intensa (ver Reações adversas). O tratamento proativo dessa reação com substâncias antidiarreicas é importante. Quadros de diarreia mais grave talvez exijam a administração oral ou intravenosa de fluidos e eletrólitos, além da suspensão ou interrupção da terapia com **Tykerb®** (ver Atraso e redução de dose e Outras toxicidades, em Posologia e modo de usar).

O tratamento concomitante com inibidores ou indutores de CYP3A4 deve ser conduzido com cautela devido ao risco de aumento, no caso dos inibidores, ou de redução, no caso dos indutores, da exposição ao lapatinibe (ver Interações medicamentosas).

A coadministração do lapatinibe e de medicações com estreita janela terapêutica que sejam substratos de CYP3A4 ou CYP2C8 deve ser evitada (ver Interações medicamentosas).

Populações especiais

Crianças

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

Idosos

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não há estudos sobre o efeito de **Tykerb®** na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Não se pode estimar nenhum efeito prejudicial sobre essas habilidades com base na farmacologia de **Tykerb®**. O médico deve levar em conta a condição clínica do paciente e o perfil de reações adversas de **Tykerb®** ao considerar a necessidade do paciente de executar tarefas que exijam habilidades motoras, cognitivas ou de tomada de decisão.

Teratogenicidade

O lapatinibe foi estudado em ratas e coelhas grávidas que receberam doses orais de 30, 60 e 120 mg / kg / dia. Não foram observados efeitos teratogênicos. No entanto, anomalias menores (do lado esquerdo da artéria umbilical, costela cervical e ossificação precoce) ocorreram em ratas na dose tóxica materna de 120 mg / kg / dia (8 vezes a exposição clínica humana). Em coelhas, o lapatinibe foi associado com toxicidade materna em 60 e 120 mg / kg / dia (8% e 23% do esperado da exposição clínica humana, respectivamente) e de abortos a 120 mg / kg / dia. A toxicidade materna foi associada com a diminuição do peso corporal fetal, e variações esqueléticas menores. No estudo do desenvolvimento pré e pós-natal, uma diminuição na sobrevivência dos filhotes ocorreu entre o nascimento e 21 dias após o parto, em doses de 60 mg / kg / dia ou superior (3,3 vezes a exposição clínica humana esperada em humanos administrando-se 1250 mg de lapatinibe e 2000 mg/m² de capecitabina). A maior dose que não teve efeito para este estudo foi de 20 mg / kg / dia.

Carcinogenicidade

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

Mutagenicidade e reprodução

O lapatinibe não foi clastogênico ou mutagênico em uma série de ensaios, incluindo o ensaio da aberração de cromossomo de *hamster chinês*, o teste de Ames, ensaio de aberração cromossômica de linfócitos humanos e um ensaio *in vivo* de aberração cromossômica da medula óssea de ratos. Não foram observados efeitos na função gonadal de ratos machos ou fêmeas, no acasalamento ou na fertilidade, em doses até 120 mg / kg / dia (machos) e em até 180 mg / kg / dia (fêmeas) (8 e 3 vezes a exposição clínica humana, respectivamente). O efeito sobre a fertilidade humana é desconhecido.

Gravidez e lactação

Gravidez

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

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

Lactação

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

Categoria D de risco na gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O lapatinibe é metabolizado principalmente pela enzima CYP3A (ver Farmacocinética). Assim sendo, os inibidores e os indutores dessa enzima podem alterar a farmacocinética do lapatinibe.

A administração concomitante de **Tykerb®** e de inibidores de CYP3A4 conhecidos (como cetoconazol, itraconazol ou suco de toranja [*grapefruit*]) deve ser conduzida com cautela, e a resposta clínica e os eventos adversos devem ser cuidadosamente monitorados (ver Advertências e precauções). Se os 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 tratados com inibidores potentes de CYP3A4. Em caso de descontinuação do inibidor potente, deve-se observar um período de *washout* de aproximadamente uma semana antes que a dose de **Tykerb®** seja ajustada de forma ascendente até a dose indicada.

A coadministração de **Tykerb®** e de indutores conhecidos de CYP3A4 (como rifampicina, carbamazepina e fenitofina) deve ser feita com cautela, controlando-se cuidadosamente a resposta clínica e as reações adversas (ver Advertências e precauções). Se os pacientes tiverem de receber em co-administração um indutor potente de CYP3A4, o médico deve avaliar a necessidade de titulação da dose de **Tykerb®** gradativamente, de 1.250 mg/dia até 4.500 mg/dia ou de 1500mg/dia até 5500mg/dia, levando-se em conta a tolerabilidade. Com base em estudos de farmacocinética, prevê-se que essa dose de **Tykerb®** ajuste a AUC do fármaco à faixa observada sem indutores. No entanto, não

há nenhum dado clínico desse ajuste de dose em pacientes tratados com indutores potentes de CYP3A4. Em caso de descontinuação do indutor potente, deve-se reduzir a dose do lapatinibe durante aproximadamente duas semanas até atingir a dose indicada.

O lapatinibe inibe as enzimas CYP3A4 e *in vitro* em concentrações clinicamente relevantes. A coadministração de **Tykerb®** com midazolam oral resultou em um aumento aproximado de 45% na área sob a curva (AUC, na sigla em inglês) de midazolam. Não houve aumento clínico significativo na AUC de midazolam, quando este foi administrado por via intravenosa. Portanto, a dosagem de **Tykerb®** no uso concomitante com medicamentos orais cujas janelas terapêuticas sejam substratos dessas enzimas deve ser feita com cautela (ver Farmacocinética). O lapatinibe inibe a enzima CYP2C8 *in vitro* em concentrações clinicamente relevantes. Portanto, a dosagem de **Tykerb®** no uso concomitante com medicamentos cujas janelas terapêuticas sejam substratos dessas enzimas deve ser feita com cautela (ver Farmacocinética).

A administração concomitante de **Tykerb®** com paclitaxel intravenoso aumentou em 23% a exposição de paclitaxel devido a inibição pelo lapatinibe da enzima CYP2C8 e/ou da glicoproteína P (Pgp). Durante os estudos clínicos houve um aumento na incidência e severidade de diarreia e neutropenia para esta combinação. Portanto, a administração concomitante de **Tykerb®** com paclitaxel deve ser feita com cautela.

A administração concomitante de **Tykerb®** com docetaxel intravenoso não afetou significativamente a AUC ou Cmax 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 quioterápico FOLFIRI) resultou em um aumento aproximado de 40% na AUC do metabólito ativo do irinotecano, SN-38. O mecanismo exato dessa interação é desconhecido. Portanto, a administração concomitante de **Tykerb®** com irinotecano deve ser feita com cautela.

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

O lapatinibe inibe a proteína de transporte Pgp *in vitro* em concentrações clinicamente relevantes. A administração concomitante de **Tykerb®** com digoxina oral resultou em um aumento aproximado de 98% na AUC da digoxina. Portanto, a dosagem de **Tykerb®** no uso concomitante de medicamentos cujas janelas terapêuticas sejam substratos da Pgp deve ser feita com cautela.

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

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

A biodisponibilidade do lapatinibe é afetada pelos alimentos (ver Posologia e modo de usar e Farmacocinética).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Mantenha o produto na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos / Características organolépticas

Os comprimidos são ovais, biconvexos, revestidos, com um lado plano e o outro estampado com GS XJG.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

Uso oral.

Não existem requisitos especiais relativos a instruções de uso e manipulação.

O tratamento com **Tykerb®** só deverá ser iniciado por um médico com experiência na administração de substâncias antineoplásicas.

Antes de iniciar o tratamento, deve-se avaliar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) para assegurar que os valores basais dessa fração estejam dentro dos limites normais (ver Advertências e Precauções). A FEVE deve ser monitorizada continuamente durante todo o tratamento com **Tykerb®** para assegurar que não ocorra queda abaixo do limite mínimo normal (ver Atraso e redução de dose e Reações cardíacas, em Posologia e modo de usar).

Tykerb® deve ser tomado com o estômago vazio, isto é, pelo menos 1 hora antes ou 1 hora após uma refeição (ver Interações medicamentosas; e Absorção, em Propriedades farmacocinéticas).

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

Consulte todas as informações quanto aos detalhes relevantes sobre Posologia, Contra-Indicações e Dados de Segurança na coadministração.

Posologia

Tykerb® em coadministração com capecitabina

A dose recomendada de **Tykerb®** é de 1.250 mg (total de cinco comprimidos), uma vez por dia, de forma contínua, via oral.

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 um inibidor da aromatase

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

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

Atraso e redução de dose

Reações cardíacas (ver Advertências e precauções)

Tykerb[®] deve ser suspenso se os pacientes apresentarem sintomas associados à queda da FEVE classificada pelos Critérios Comuns de Terminologia de Reações Adversas, do Instituto Nacional do Câncer, dos Estados Unidos (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI/CTCAE*), como grau 3 ou superior e em pacientes cuja FEVE fique aquém do limite inferior de normalidade. Pode-se reiniciar o medicamento em dose reduzida (1.000 mg/dia, quando administrado com capecitabina, ou 1250mg/dia quando administrado com um inibidor da aromatase) após o período mínimo de duas semanas se a FEVE voltar aos níveis normais e o paciente estiver assintomático. Com base nos dados atuais, a maioria dos casos de queda da FEVE ocorre nas primeiras 9 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 os pacientes apresentem sintomas indicativos de doença pulmonar intersticial/pneumonite de grau 3 ou superior pelos critérios NCI/CTCAE.

Outras toxicidades

Pode-se considerar a suspensão ou a interrupção do tratamento com **Tykerb[®]** quando houver toxicidade igual ou superior ao Grau 2 segundo os critérios NCI/CTCAE. Pode-se retomar a dose de 1.250 mg/dia, quando o fármaco for administrado com capecitabina, ou 1500mg/dia, quando administrado com um inibidor da aromatase, se a toxicidade se reduzir para o grau 1 ou menos. Caso haja recorrência de toxicidade, o uso de **Tykerb[®]** deve ser reiniciado em dose mais baixa (1.000 mg/dia, quando administrado com capecitabina, ou 1250mg/dia, quando administrado com um inibidor da aromatase).

Populações especiais

Insuficiência renal

Não há experiência do uso de **Tykerb[®]** em pacientes com disfunção renal significativa, mas a modificação da dose de **Tykerb[®]** entre esses pacientes provavelmente não é necessária, uma vez que menos de 2% de uma dose administrada (lapatinibe e metabólitos) é eliminada pelos rins (ver Populações especiais, na seção Farmacocinética, em Características farmacológicas).

Insuficiência hepática

O lapatinibe é metabolizado no fígado. A disfunção hepática moderada associou-se ao aumento de 56% na exposição sistêmica, enquanto a disfunção grave relacionou-se a 85% de aumento. A administração de **Tykerb[®]** a pacientes com disfunção hepática deve ser feita com cuidado em virtude da maior exposição à substância. Pacientes com insuficiência hepática grave (classe C na escala de Child-Pugh) devem reduzir sua dose de **Tykerb[®]**. A redução da dose de 1250mg/dia para 750 mg/dia ou de 1500mg/dia para 1000mg/dia é prevista para pacientes com insuficiência hepática grave, assim como o ajuste da AUC para a faixa normal. No entanto, não há dados clínicos sobre esse ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática grave (ver Advertências e precauções; e Populações especiais, na seção Farmacocinética, em Características farmacológicas).

Crianças

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

Idosos

Existem dados limitados sobre o uso de **Tykerb[®]** em pacientes com 65 anos ou mais. Do total de pacientes com câncer de mama metastático participantes de estudos clínicos de **Tykerb[®]** em combinação com capecitabina (N=164), 15% estavam na faixa etária de 65 anos ou mais e 1% na faixa de 75 anos em diante. No grupo tratado com **Tykerb[®]** em monoterapia (307), 15% estavam com 65 anos ou mais e 2% com 75 anos ou mais. Não foram observadas diferenças gerais de segurança entre a combinação de **Tykerb[®]** e capecitabina e a monoterapia com **Tykerb[®]** nesses pacientes e nos mais jovens. Do número total de pacientes com câncer de mama metastático sensível a hormônios nos estudos clínicos com **Tykerb[®]** em combinação com letrozol (N=642), 44% tinham 65 anos ou mais. Não foram observadas diferenças, de modo geral, na segurança da combinação de **Tykerb[®]** e letrozol, entre essas pacientes e aquelas mais jovens. Em outra experiência clínica divulgada, não se identificaram diferenças de resposta entre os idosos e os pacientes mais jovens, mas não se pode descartar a sensibilidade mais intensa de alguns indivíduos mais velhos. Da mesma forma, não foram observadas diferenças de eficácia da combinação de **Tykerb[®]** e capecitabina ou **Tykerb[®]** e letrozol, tomando-se como base a idade.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de estudos clínicos

A segurança de **Tykerb[®]** foi avaliada, em monoterapia e combinação com outras substâncias quimioterapêuticas, em vários tipos de câncer, em mais de 11 mil pacientes, dos quais 164 receberam **Tykerb[®]** em combinação com capecitabina e 654 receberam **Tykerb[®]** em combinação com letrozol (ver Estudos clínicos, em Resultados de eficácia).

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

Reações muito comuns (>1/10): anorexia, dor de cabeça, insônia, diarreia* (que pode levar à desidratação[‡]); náuseas; vômitos, dispepsia, estomatite, constipação e dores abdominais, erupção cutânea* [inclusive dermatite acneiforme], pele seca, eritrodisestesia palmoplantar, dores nas extremidades; dores nas costas, fadiga, inflamação de mucosas

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

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

Reações comuns (>1/100 e <1/10): Queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo†; paroníquia

† Informou-se que as reduções da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) ocorreram em cerca de 1% dos pacientes e se mostraram assintomáticas em mais de 90% dos casos. Essas reações foram resolvidas ou melhoraram em mais de 60% dos casos mediante a suspensão do tratamento com **Tykerb®**. Observaram-se reduções sintomáticas da FEVE em cerca de 0,1% dos pacientes que receberam **Tykerb®**. Os sintomas registrados incluíram dispnéia, insuficiência cardíaca e palpitações. Todos os eventos foram imediatamente resolvidos com a descontinuação de **Tykerb®**.

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

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

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

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

Reações muito comuns (>1/10): anorexia, diarreia (que pode levar à desidratação); náuseas; vômitos, erupção cutânea [inclusive dermatite acneiforme], pele seca, alopecia, fadiga.

Reações comuns (>1/100 e <1/10): Queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo; hiperbilirrubina, hepatotoxicidade, paroníquia.

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

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

Atenção: este produto é um medicamento novo, e embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

A ingestão mais frequente de **Tykerb®** pode resultar em concentrações séricas superiores às observadas em estudos clínicos; assim, se o paciente deixar de tomar uma dose, ela não deve ser repostada, e a dosagem diária programada deve ser retomada (ver Posologia e modo de usar).

Sinais e sintomas: há informações de um caso de superdosagem no qual o paciente ingeriu uma dose de 3.000 mg de **Tykerb®** durante 10 dias e manifestou diarreia de grau 3 e vômitos no décimo dia de uso. Os sintomas foram resolvidos com hidratação intravenosa e interrupção do tratamento com **Tykerb®** e letrozol.

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

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

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

III - DIZERES LEGAIS

M.S: 1.0107.0264

Farm. Resp.: Milton de Oliveira - CRF-RJ: 5522

Fabricado por: Glaxo Operations UK Limited
Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Inglaterra

Importado por: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
USO RESTRITO A HOSPITAIS

Tykerb_com_rev_101070264_GDS10IPI10GDS11IPI11N03_VPS2

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 28/07/2010

