

**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, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol/PEG 400, polissorbato 80, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, água purificada.

**II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

**Câncer de mama metastático com superexpressão do HER2**

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

**Tykerb®**, em combinação com trastuzumabe, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático negativo para receptores de hormônios, cujos tumores superexpresssem HER2/neu (ErB2) 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 superexpresssem HER2/neu (ErbB2) e para as quais a terapia hormonal é recomendada.

**Tykerb®**, em combinação com um inibidor de aromatase, não foi comparado a um regime terapêutico contendo trastuzumabe, no tratamento do câncer de mama metastático.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

**Estudos clínicos**

Dados mostraram que em alguns casos, **Tykerb®** é menos efetivo que trastuzumabe baseado no regime de tratamento. Ver detalhes abaixo.

**Tratamento combinado com Tykerb® e capecitabina**

A eficácia e a segurança de **Tykerb®** em combinação com capecitabina no tratamento de câncer de mama foram avaliadas em um estudo clínico randomizado. Participaram do estudo pacientes com câncer de mama metastático ou localmente avançado, com superexpressão de ErbB2 (IHC 3+ ou IHC 2+ e FISH positivo) e em progressão após tratamento anterior com taxanos, antraciclina e trastuzumabe. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi avaliada em todas as pacientes por meio de ecocardiograma [ECG] ou de cintilografia de perfusão do miocárdio (MUGA, na sigla em inglês) antes do início do tratamento com **Tykerb®** para assegurar que a FEVE basal estivesse dentro dos limites normais. Em estudos clínicos, a FEVE foi monitorizada em intervalos de aproximadamente oito semanas durante o tratamento com lapatinibe para assegurar que não houvesse declínio da fração para níveis menores que o limite inferior de normalidade. Observou-se a maioria dos casos de declínio da FEVE (mais de 60% dos eventos) durante as primeiras nove semanas de tratamento, mas os dados disponíveis sobre a exposição a longo prazo eram limitados.

A distribuição das pacientes foi aleatória para receber **Tykerb®** em regime de 1.250 mg uma vez por dia (continuamente) em combinação com capecitabina (2.000 mg/m<sup>2</sup>/dia nos dias 1 a 14 a cada 21 dias) ou somente capecitabina (2.500 mg/m<sup>2</sup>/dia nos dias 1 a 14 a cada 21 dias). O tratamento do estudo foi administrado até a progressão da doença ou abandono do paciente por alguma outra razão. O objetivo primário (*primary endpoint*) foi o Tempo Para Progressão (TTP, na sigla em inglês) da doença, e os resultados apresentados abaixo se basearam na revisão conduzida por um comitê de revisão independente. Uma análise interina pré-especificada foi conduzida com a data de corte de 15 de Novembro de 2005. Esta mostrou um aumento no TTP (representando uma redução de 51% do risco de ter progressão) para pacientes administrados com **Tykerb®** em combinação com capecitabina, comparado a capecitabina em monoterapia (ver Tabela 01).

**Tabela 1: Dados-Chave de Eficácia do Estudo de Tykerb®/capecitabina**

| Resultados de eficácia | Avaliação Independente           |                                      |
|------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
|                        | Tykerb® com capecitabina (N=163) | Monoterapia com capecitabina (N=161) |
| Tempo Para Progressão  |                                  |                                      |

|  |                              |                      |
|--|------------------------------|----------------------|
| Progressão ou morte em decorrência do câncer de mama | 30%                          | 45%                  |
| Tempo Para Progressão mediano (semanas)              | 36,7                         | 19,1                 |
| Hazard ratio, IC 95% (valor p)                       | 0,49 (0,34; 0,71)<br>0,00008 |                      |
| Taxa de Resposta Global, IC 95%                      | 22,1%<br>(16,0; 29,2)        | 14,3%<br>(9,3; 20,7) |
| Duração de Resposta Mediana (semanas)                | 35,1                         | 30,7                 |

IC = Intervalo de confiança

Uma análise subsequente foi feita com a data de corte de 03 de Abril de 2006 (a data em que o recrutamento para o estudo foi encerrado). Nesta data, 399 pacientes tinham sido recrutados (198 no braço da combinação e 201 no braço de controle). Uma análise feita pelo comitê de revisão independente confirmou um aumento no TTP para pacientes tratadas com **Tykerb®** em combinação com capecitabina (com uma redução de 43% no risco de progressão da doença), em comparação com a monoterapia com capecitabina ( $p=0,00013$ ). A mediana no TTP foi 27,2 and 18,6, a resposta global foi 23,8% e 13,9%, a duração de resposta mediana foi 32,1 e 30,6 semanas para **Tykerb®** em combinação com capecitabina e capecitabina em monoterapia, respectivamente.

No grupo de tratamento combinado houve 4 (2%) progressões da doença no sistema nervoso central, em comparação a 13 (6%) progressões observadas no grupo tratado somente com capecitabina, conforme avaliado pelo comitê de revisão independente.

Na ocasião em que o recrutamento foi encerrado para o estudo (03 de Abril de 2006), 399 pacientes foram randomizadas para inclusão no estudo e outros 9 pacientes estavam sendo submetidas à triagem. O tratamento combinado foi oferecido às 9 pacientes em triagem e a todos aqueles que já estavam recebendo monoterapia com capecitabina. No total, 207 pacientes foram designadas para o tratamento combinado e 201 pacientes para a monoterapia com capecitabina.

Um resumo da análise dos dados de sobrevida até 1º de Outubro é exposto na Tabela 2.

**Tabela 2. Dados de Sobrevida Global do estudo EGF 100151 (Tykerb®/capecitabina)**

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

IC = intervalo de confiança

Depois que o estudo foi encerrado, 36 pacientes foram transferidas do tratamento com capecitabina para o tratamento com lapatinibe + capecitabina. Dessas pacientes, 26 foram transferidas antes da progressão da doença, enquanto recebiam a monoterapia com capecitabina. Para isolar o efeito do tratamento em presença de *cross-over*, foi conduzida uma análise de regressão de Cox, considerando o *cross-over* como uma covariada dependente do tempo e o efeito do tratamento. Os resultados dessa análise indicam uma redução clinicamente relevante de 20% no risco de morte, com um Hazard ratio de 0.80 [intervalo de confiança (IC) de 95%: 0,64; 0,99;  $p=0,043$ ].

Um Estudo de Fase III randomizado (EGF11438) (N=540) comparou o efeito de lapatinibe em combinação com capecitabina em relação a trastuzumabe em combinação com capecitabina na incidência de SNC como local da primeira recidiva em mulheres com câncer de mama metastático com superexpressão do HER2. As pacientes foram randomizadas para receber lapatinibe 1250 mg uma vez ao dia (de forma contínua) mais capecitabina (2000 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/dia, dias 1-14, a cada 21 dias). A randomização foi estratificada por tratamento anterior com trastuzumabe e número de tratamentos anteriores para doença metastática (nenhum versus  $\geq 1$  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 lapatinibe mais capecitabina apresentaram metástase no SNC como local da primeira progressão em comparação a 12 pacientes (4,8%) no braço de trastuzumabe mais capecitabina]. 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 EGF11438**

|  | PFS Avaliada pelo Investigador |                             | Sobrevida Global          |                             |
|--|--------------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|
|  | lapatinibe + capecitabina      | trastuzumabe + capecitabina | lapatinibe + capecitabina | trastuzumabe + capecitabina |
| Todos os pacientes                                     |                                |                             |                           |                             |
| N  | 271                            | 269                         | 271                       | 269                         |
| Número (%) com Evento <sup>1</sup>                     | 59%                            | 50%                         | 26%                       | 22%                         |
| Estimativa de Kaplan-Meier, meses <sup>a</sup>         |                                |                             |                           |                             |
| 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 <sup>b</sup>              |                                |                             |                           |                             |
| 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 <sup>1</sup>                     | 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 <sup>1</sup>                     | 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 <sup>2</sup> (14,6, -) | NE <sup>2</sup> (21,6, -)   |
| HR (IC de 95%)   | 1,70 (1,15, 2,50)              |                             | 1,67 (0,94, 2,96)         |                             |

IC = Intervalo de confiança

a. PFS foi definida como o tempo desde a randomização até a data mais antiga de progressão da doença ou óbito devido a qualquer causa ou até a data de censura.

b. Estimativa de Pike da taxa de risco do tratamento, > 1 indica um risco mais elevado para Lapatinibe mais capecitabina em comparação a Trastuzumabe mais capecitabine.

1. Evento PFS é Progressão ou Óbito e evento OS é óbito devido a qualquer causa.

2. NE=Mediana não foi alcançada.

1. A Phase III, Randomized, Open-Label, Multicenter Study Comparing GW572016 and Capecitabine (Xeloda) versus Capecitabine in Women with Refractory Advanced or Metastatic Breast Cancer. Study EGF100151. Report UM2004/00001/00.

#### Tratamento combinado com Tykerb® e trastuzumabe

A eficácia e a segurança de **Tykerb®** em combinação com trastuzumabe em câncer de mama metastático foram avaliadas em um estudo randomizado. As pacientes elegíveis eram mulheres com câncer de mama metastático em estágio IV, com amplificação do gene ErbB2 (ou com superexpressão de proteína), que haviam sido expostas a tratamento com antraciclina ou taxanos. Além disso, de acordo com o protocolo, os investigadores deviam atestar que as pacientes mostraram progressão no esquema de tratamento mais recente contendo trastuzumabe em condições metastáticas. O número mediano de esquemas de tratamento anteriores contendo trastuzumabe em condições de metástase foi três. As pacientes foram randomizadas para receber **Tykerb®** 1000 mg por via oral uma vez ao dia com trastuzumabe 4 mg/kg, administrado como uma dose de ataque intravenosa (IV), seguida de 2 mg/kg IV semanalmente (N=148), ou **Tykerb®** 1500 mg por via oral uma vez ao dia (N=148). As pacientes que tiveram progressão objetiva da doença após receber tratamento por pelo menos 4 semanas com **Tykerb®** como monoterapia eram elegíveis para passar para o tratamento combinado. Das 148 pacientes que foram tratadas com a monoterapia, 77 (52%) escolheram, na ocasião da progressão da doença, receber o tratamento combinado.

O objetivo primário desse estudo foi avaliar e comparar a Sobrevida Livre de Progressão (PFS) em pacientes com câncer de mama metastático tratadas com **Tykerb®** e trastuzumabe, em comparação com a monoterapia com **Tykerb®**. Outros objetivos secundários foram avaliar e comparar os dois grupos de tratamento com relação à Sobrevida Global (OS), à Taxa de Resposta Tumoral Global (ORR), à Taxa Benefício Clínico (CBR) e ao Tempo Para Resposta.

A média de idade foi de 51 anos, e 13% das pacientes tinham 65 anos ou mais. Noventa e quatro por cento (94%) das pacientes eram brancas. A maioria das pacientes nos dois grupos de tratamento tinha doença visceral [215 (73%) pacientes, no total]. Além disso, metade das pacientes na população do estudo mostrava receptor de estrogênio negativo e receptor de progesterona negativo [150 (51%) pacientes, no total]. Um resumo dos pontos de 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 também apresentados na Tabela 06.

**Tabela 4: Dados de eficácia**

|   | <b>Tykerb®</b> com trastuzumabe (N=148) | <b>Tykerb®</b> em monoterapia (N=148) |
|---|---|---------------------------------------|
| PFS mediana <sup>1</sup> , 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)                       |

PFS = Sobrevida Livre de Progressão; IC = intervalo de confiança.

<sup>1</sup>Estimativa Kaplan-Meier.

**Tabela 5: Dados de Sobrevida Global**

|   | Tykerb® com trastuzumabe (N=148) | Tykerb® em monoterapia (N=148) |
|---|----------------------------------|--------------------------------|
| Morreram                                      | 105                              | 113                            |
| Sobrevida Global mediana (meses) <sup>1</sup> | 14,0                             | 9,5                            |
| (IC 95%)                                      | (11,9; 17,2)                     | (7,6; 12,0)                    |
| Hazard ratio, IC 95%                          | 0,74 (0,57; 0,97)<br>0,026       |                                |

IC = Intervalo de confiança

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

|     | lapatinibe mais trastuzumabe (N=75) | lapatinibe isolado (N=75) | HR (IC de 95%)    |
|-----|-------------------------------------|---------------------------|-------------------|
| PFS | 15,4 semanas (8,4, 16,9)            | 8,2 semanas (7,4, 9,3)    | 0,73 (0,52, 1,03) |
| OS  | 17,2 meses (13,9, 19,2)             | 8,9 meses (6,7, 11,8)     | 0,62 (0,42, 0,90) |

#### Tratamento combinado com Tykerb® e letrozol

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

O estudo EGF30008 foi um estudo randomizado, duplo-cego e controlado em pacientes com câncer de mama (CM) localmente avançado ou metastático positivo para receptores de hormônios (RH+), que não haviam recebido tratamento sistêmico anterior para a doença metastática. Mil duzentas e oitenta e seis pacientes foram randomizadas para receber letrozol 2,5 mg uma vez ao dia combinado a Tykerb® 1500 mg uma vez ao dia, ou letrozol com placebo. A randomização foi estratificada por locais da doença e terapia adjuvante antiestrogênio anterior. O status do receptor HER2 foi determinado de maneira retrospectiva por testes conduzidos em laboratório central. De todas as pacientes randomizadas para tratamento, 219 tinham tumores que apresentavam superexpressão do receptor HER2 (a população positiva para HER2), que foi a população primária previamente especificada para a análise da eficácia. Havia 952 pacientes negativas para HER2 e um total de 115 pacientes cujo status do receptor HER2 não foi confirmado.

Na população positiva para HER2, a Sobrevida Livre de Progressão da doença determinada pelo investigador foi significativamente mais alta com letrozol combinado com Tykerb® do que com letrozol combinado com placebo (ver Tabela 7).

**Tabela 7: Dados da Sobrevida Livre de Progressão da doença Estudo EGF30008 (Tykerb®/letrozol)**

|                               | População HER2 +ve                          |   | População de Intenção de Tratamento (ITT)   |                                     | População HER2 -ve                          |   |
|-------------------------------|---|---|---|-------------------------------------|---|---|
|                               | N = 111                                     | N = 108                                       | N = 642                                     | N = 644                             | N = 478                                     | N = 474                                       |
|                               | Tykerb® 1500 mg/dia com letrozol 2,5 mg/dia | Monoterapia com letrozol 2,5 mg/dia + placebo | Tykerb® 1500 mg/dia com letrozol 2,5 mg/dia | Monoterapia com letrozol 2,5 mg/dia | 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)                             | 51,7 (47,6; 59,6)                           | 47,0 (36,9; 50,9)                   | 59,7 (48,6; 69,7)                           | 58,3 (47,9; 62,0)                             |
| Hazard 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® com letrozol na Sobrevida Livre de Progressão da doença na população positiva para HER2 foi confirmado em uma análise de regressão de Cox previamente planejada (HR=0,65 [IC 95%: 0,47; 0,89]; p=0,008). Além do benefício da Sobrevida Livre de Progressão da doença observado na população positiva para HER2, o tratamento combinado com Tykerb® e letrozol proporcionou uma melhora na Taxa de Resposta Global (ORR), em comparação com a monoterapia com letrozol (27,9% e 14,8%, respectivamente) e na Taxa de Benefício Clínico (CBR) (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 PFS determinada pelo investigador foi maior entre os dois braços de tratamento (ver Tabela 7). Embora seja estatisticamente significativa, a diferença não foi considerada clinicamente relevante.

Na população ErbB2-negativa (n=952), a análise de Kaplan-Meier para PFS não mostrou diferença significativa entre os dois braços de tratamento (Ver Tabela 8). No entanto, o modelo de regressão Cox pré-planejada levando em conta um número de co-variáveis basais para PFS, não mostrou uma melhora com a combinação de Tykerb® e letrozol na população ErbB2-negativa (HR=0,77 (95% IC 0,64-0,94) p=0,010). Além disso, idade, Performance status, ErbB2 ECD sérico basal, número de sites de metástase e estratificação adjuvante prévia anti-estrogênica foram identificados como fatores de prognóstico significantes.

Existe uma auto-regulação entre os receptores de fatores de crescimento e a resistência à terapia estrogênica. Portanto, o efeito do tratamento dos estratos pré-definidos de uma terapia endócrina prévia foi analisada (< 6 meses desde a descontinuação da terapia endócrina e ≥ 6 meses desde a descontinuação da terapia endócrina ou nunca receberam esse tipo de terapia).

A tabela 08 abaixo descreve o PFS nesses dois sub-grupos de população ErbB2- negativa. Além disso, os benefícios na PFS de **Tykerb®** e letrozol no estrato < 6 meses e benefícios no CBR também foram observados em comparação com o letrozol em monoterapia (43.8% e 31.7% respectivamente).

**Tabela 8. Resultados para dois sub-grupos de uma população HER2 negativa**

|                               | População HER2 -ve: < 6 meses <sup>1</sup>         |                                     | População HER2 -ve: ≥ 6 meses <sup>2</sup>         |                                     |
|-------------------------------|--|-------------------------------------|--|-------------------------------------|
|                               | N=200  |                                     | N = 752  |                                     |
|                               | <b>Tykerb®</b> 1500 mg/dia com letrozol 2,5 mg/dia | Monoterapia com letrozol 2,5 mg/dia | <b>Tykerb®</b> 1500 mg/dia com letrozol 2,5 mg/dia | Monoterapia com letrozol 2,5 mg/dia |
|                               | N = 96   | N = 104                             | N = 382  | N = 370                             |
| PFS mediana, semanas (IC 95%) | 36,3 (21,9; 55,3)                                  | 13,3 (12,1; 23,7)                   | 64,0 (58,3; 73,1)                                  | 65,3 (59,1; 74,3)                   |
| <i>Hazard ratio</i>           | 0,78 (0,57; 1,07)                                  |                                     | 0,94 (0,79; 1,13)                                  |                                     |
| Valor P                       | 0,117  |                                     | 0,522  |                                     |

IC = Intervalo de confiança.

<sup>1</sup> meses desde a descontinuação da terapia endócrina

<sup>2</sup> meses desde a descontinuação da terapia endócrina/sem terapia prévia

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

##### Mecanismo de ação

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

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

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

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

#### Propriedades farmacocinéticas

##### Absorção

Após a administração oral do lapatinibe, a absorção é incompleta e variável (coeficiente de variação de aproximadamente 50% a 100% da área sob a curva (AUC, na sigla em inglês). As concentrações séricas aparecem após intervalo médio de 0,25 hora (faixa de 0 a 1,5 hora). As concentrações máximas no plasma ( $C_{max}$ ) são atingidas cerca de 4 horas após a administração. A dosagem diária de 1.250 mg produz média geométrica estável (intervalo de confiança de 95%) dos valores de  $C_{max}$  de 2,43 (de 1,57 a 3,77)  $\mu\text{g/mL}$  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 ( $C_{max}$  aproximadamente 2,5 a 3 vezes mais alta) quando o medicamento é administrado com refeições de baixo teor de gordura (5% [500 calorias]) ou de alto teor (50% [1.000 calorias]) respectivamente.

##### Distribuição

O lapatinibe apresenta forte ligação (superior a 99%) com a albumina e com a glicoproteína ácida alfa<sub>1</sub>. 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 maiores ou igual a 6.9 $\mu\text{g/mL}$ ).

##### Metabolismo

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

O lapatinibe inibe a ação da CYP3A (Ki de 0,6 a 2,3 µg/mL) e da CYP2C8 (0,3 µg/mL) *in vitro* em concentrações clinicamente relevantes. Não demonstrou ação inibidora significativa das enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6, existentes em microsomos do fígado humano, nem das enzimas UGT (os valores de IC<sub>50</sub> *in vitro* se mostraram iguais ou superiores a 6,9 µg/mL).

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

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

#### Eliminação

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

#### Populações especiais

##### Insuficiência renal

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

##### Insuficiência hepática

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

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

**Tykerb®** é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da formulação (ver Reações Adversas).

Categoria D de risco na gravidez.

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

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**Toxicidade cardíaca:** **Tykerb®** associa-se a relatos de redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) (ver Reações adversas). Dessa forma, este medicamento deve ser administrado com cautela a pacientes que apresentem condições clínicas que possam prejudicar a função do ventrículo esquerdo. A FEVE deve ser avaliada em todas as pacientes antes de iniciar o tratamento com **Tykerb®** para assegurar que a fração basal esteja dentro dos limites normais. A FEVE deve ser continuamente avaliada durante o uso de **Tykerb®** para assegurar que não caia a níveis inaceitáveis (ver Atraso e redução de dose e Reações cardíacas, em Posologia e modo de usar, e Estudos clínicos, em Resultados de eficácia).

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

Uma pequena elevação, dose-dependente, do intervalo QTc foi observada em um estudo aberto, não controlado, de escalonamento da dose de **Tykerb®** em pacientes com câncer avançado. Devem ser tomadas precauções se **Tykerb®** for administrado que tenham ou possam desenvolver prolongamento de QTc. Estas condições incluem pacientes com hipocalcemia ou hipomagnesemia, síndrome congênita do QT longo, pacientes administrando medicamentos antiarrítmicos ou outros medicamentos que levam ao prolongamento do intervalo QT. Hipocalcemia, hipocalcemia e hipomagnesemia devem ser tratados antes do início do tratamento com **Tykerb®**.

**Doença pulmonar intersticial e pneumonite:** **Tykerb®** associa-se também com relatos de doença pulmonar intersticial e pneumonite (ver Reações adversas). As pacientes devem ser monitorizadas para detecção de sintomas pulmonares indicativos de doença pulmonar intersticial e pneumonite (ver Posologia e modo de usar).

**Hepatotoxicidade:** Observou-se hepatotoxicidade (ALT ou AST >3 vezes o limite superior da faixa normal e bilirrubina total >1,5 vez o limite superior da faixa normal) em estudos clínicos (<1% das pacientes) e na prática pós-comercialização. A hepatotoxicidade pode ser grave, e houve relatos de morte, embora a relação com **Tykerb®** seja incerta. A hepatotoxicidade pode ocorrer depois de alguns dias ou até vários meses após o início do tratamento. Os testes de função hepática (transaminases, bilirrubina e fosfatase alcalina) devem ser monitorizados antes do início do tratamento, a cada quatro ou seis semanas durante o tratamento e conforme indicação clínica. Se as alterações da função hepática forem graves, deve-se descontinuar o tratamento com **Tykerb®**, e as pacientes não mais receberão o fármaco (ver Reações adversas).

Pacientes que apresentam os alelos HLA como DQA1\*02:01 e DRB\*07:01 possuem um maior risco de hepatotoxicidade associada ao uso de **Tykerb®**. Em um grande estudo randomizado de **Tykerb®** em monoterapia (n=1.194), o risco global de dano hepático (ALT > 5 x o limite

máximo normal, grau 3 CTCAE NCI) foi 2% (1:50), o risco nos portadores de DQA1\*02:01 e DRB\*07:01 foi de 8% (1:12) e o risco de não-portadores foi de 0,5% (1:200). A presença dos alelos de risco HLA é comum (15 a 25%) em caucasianos, asiáticos, africanos e na população hispânica. No entanto, é baixa (1%) na população japonesa.

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

**Diarreia:** O uso de **Tykerb®** tem sido associado à diarreia, às vezes intensa (ver Reações adversas). Esta pode ser grave e casos de óbito foram relatados. A diarreia normalmente ocorre no início do tratamento com **Tykerb®** e, em aproximadamente metade desses pacientes a diarreia inicia-se nos primeiros seis dias. Esta dura, aproximadamente, 4 a 5 dias. A diarreia induzida pelo uso de **Tykerb®** é normalmente de baixo grau, com diarreia grave de grau 3 ou 4 CTCAE NCI ocorrendo em <10% e 1% dos pacientes, respectivamente. A identificação e a intervenção precoces são essenciais no tratamento ideal da diarreia. As pacientes devem ser instruídas a relatar imediatamente qualquer alteração dos padrões intestinais. Recomenda-se o tratamento imediato da diarreia com agentes antidiarreicos, como loperamida, depois da primeira evacuação sem formação de bolo fecal. O tratamento proativo dessa reação com substâncias antidiarreicas, como loperamida, após a primeira alteração nas fezes é importante. Quadros de diarreia mais grave talvez exijam a administração oral ou intravenosa de fluidos e eletrólitos, uso de antibióticos como fluoroquinolona (especialmente se a diarreia for persistente por mais de 24 horas, com febre ou neutropenia grau 3 ou 4), além da suspensão ou interrupção da terapia com **Tykerb®** (ver Atraso e redução de dose e Outras toxicidades, em Posologia e modo de usar).

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

#### Populações especiais

##### Crianças

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

##### Idosos

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

#### Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

#### Teratogenicidade

O lapatinibe foi estudado em ratas e coelhas grávidas que receberam doses orais de 30, 60 e 120 mg / kg / dia. Não foram observados efeitos teratogênicos. No entanto, anomalias menores (do lado esquerdo da artéria umbilical, costela cervical e ossificação precoce) ocorreram em ratas na dose tóxica materna de 120 mg / kg / dia (6,4 vezes a exposição clínica humana com administração de 1250 mg de lapatinibe e 2000 mg/m<sup>2</sup> de capecitabina). Em coelhas, o lapatinibe foi associado com toxicidade materna em 60 e 120 mg / kg / dia (6,5% e 19% do esperado da exposição clínica humana com administração de 1250 mg de lapatinibe e 2000 mg/m<sup>2</sup> de capecitabina, respectivamente) e de abortos a 120 mg / kg / dia. A toxicidade materna foi associada com a diminuição do peso corporal fetal, e variações esqueléticas menores. No estudo do desenvolvimento pré e pós-natal com ratas, uma diminuição na sobrevivência dos filhotes ocorreu entre o nascimento e 21 dias após o parto, em doses de 60 mg / kg / dia ou superior (3,3 vezes a exposição clínica humana esperada em humanos administrando-se 1250 mg de lapatinibe e 2000 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 ratas fêmeas em exposições de 6 a 8 vezes em comparação com os seres humanos administrando-se 1250 mg de lapatinibe e 2000 mg/m<sup>2</sup> de capecitabina. A relevância desses achados em humanos é incerta.

#### Mutagenicidade e reprodução

Não houve nenhum efeito sobre a função gonadal, o acasalamento ou a fertilidade em machos ou fêmeas de ratos em doses até 120 mg/kg/dia (fêmeas) e até 180 mg/kg/dia (machos) (6,4 e 2,3 vezes a exposição clínica prevista em seres humanos tratados com 1250 mg de lapatinibe e 2000 mg/m<sup>2</sup> de capecitabina, respectivamente). O efeito sobre a fertilidade humana é desconhecido.

O lapatinibe não foi clastogênico nem mutagênico em uma bateria de ensaios, incluindo o ensaio de aberrações cromossômicas em hamsters chineses, o ensaio de Ames, o ensaio de aberrações cromossômicas em linfócitos humanos e um ensaio de aberrações cromossômicas em medula óssea de ratos *in vivo*.

#### Gravidez e lactação

##### Gravidez

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

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

### Lactação

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

Categoria D de risco na gravidez.

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

### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

A administração concomitante de **Tykerb®** e de inibidores de CYP3A4 conhecidos (como cetoconazol, itraconazol ou suco de toranja [*grapefruit*]) deve ser conduzida com cautela, e a resposta clínica e os eventos adversos devem ser cuidadosamente monitorados (ver Advertências e precauções). Se as pacientes tiverem de receber em coadministração um inibidor potente de CYP3A4, deve-se avaliar a necessidade de reduzir a dose de **Tykerb®** para 500 mg/dia. Com base em estudos de farmacocinética, prevê-se que essa redução da dose do lapatinibe ajuste a AUC do fármaco à faixa observada sem inibidores. No entanto, não há nenhum dado clínico desse ajuste de dose em pacientes tratadas com inibidores potentes de CYP3A4. Em caso de descontinuação do inibidor potente, deve-se observar um período de *washout* de aproximadamente uma semana antes que a dose de **Tykerb®** seja ajustada de forma ascendente até a dose indicada.

A coadministração de **Tykerb®** e de indutores conhecidos de CYP3A4 (como rifampicina, carbamazepina e fenitoína) deve ser feita com cautela, controlando-se cuidadosamente a resposta clínica e as reações adversas (ver Advertências e precauções). Se as pacientes tiverem de receber em coadministração um indutor potente de CYP3A4, o médico deve avaliar a necessidade de titulação da dose de **Tykerb®** gradativamente, de 1.250 mg/dia até 4.500 mg/dia ou de 1500mg/dia até 5500mg/dia, levando-se em conta a tolerabilidade. Com base em estudos de farmacocinética, prevê-se que essa dose de **Tykerb®** ajuste a AUC do fármaco à faixa observada sem indutores. No entanto, não há nenhum dado clínico desse ajuste de dose em pacientes tratadas com indutores potentes de CYP3A4. Em caso de descontinuação do indutor potente, deve-se reduzir a dose do lapatinibe durante aproximadamente duas semanas até atingir a dose indicada.

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

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

O lapatinibe inibe a enzima CYP2C8 *in vitro* em concentrações clinicamente relevantes. Portanto, a dosagem de **Tykerb®** deve ser feita com cautela no uso concomitante com medicamentos que sejam substratos da enzima CYP2C8 e que possuam janelas terapêuticas estreitas, como cisaprida, pimozida e quinidina (substratos da CYP3A4) e repaglinida (substrato da CYP2C8) (ver Farmacocinética).

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

A administração concomitante de **Tykerb®** com docetaxel intravenoso não afetou significativamente a AUC ou C<sub>max</sub> de ambas as substâncias. Entretanto, houve aumento na ocorrência de neutropenia docetaxel-induzida.

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

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

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). 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 Superdosagem).

Consulte a bula dos medicamentos usados em combinação com **Tykerb®** para detalhes relevantes sobre Posologia, Contraindicações e Dados de Segurança.

#### Posologia

##### Câncer de mama metastático com superexpressão de HER2

##### **Tykerb® em coadministração com capecitabina**

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

A dose recomendada de capecitabina é de 2.000 mg/m<sup>2</sup> por dia, divididos em duas tomadas diárias, com intervalos de 12 horas (ou seja, a administração é de 12 em 12 horas). A capecitabina deve ser usada em intervalos (ou ciclos) de 21 dias, do dia 1 ao dia 14 (do 1º ao 14º dia de cada ciclo), interrompendo-se sua administração do dia 15 ao dia 21 (do 15º ao 21º dia). Em seguida, inicia-se um novo ciclo (ver Estudos clínicos, em Resultados de eficácia). A capecitabina deve ser ingerida com o estômago cheio, isto é, junto com uma refeição ou até meia hora após.

##### **Tykerb® em combinação com trastuzumabe**

A dose recomendada de **Tykerb®** é de 1000 mg (ou seja, quatro comprimidos) uma vez ao dia continuamente, quando ingerido em combinação com trastuzumabe.

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

##### **Tykerb® em combinação com um inibidor da aromatase**

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

Quando **Tykerb®** for coadministrado com o inibidor de aromatase, letrozol, a dose recomendada de letrozol é 2,5 mg uma vez ao dia. Se

**Tykerb®** for coadministrado com um inibidor da aromatase diferente do letrozol consulte as informações da bula do produto quanto aos detalhes da Posologia na coadministração.

#### Atraso e redução de dose

**Reações cardíacas** (ver Advertências e precauções)

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

**Doença pulmonar intersticial/pneumonite** (ver Advertências e precauções e Reações Adversas).

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

#### Outras toxicidades (ver Advertências e Precauções e Reações adversas)

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

#### Populações especiais

##### Insuficiência renal

Não há experiência do uso de **Tykerb**® em pacientes com disfunção renal significativa, mas a modificação da dose de **Tykerb**® entre essas pacientes provavelmente não é necessária, uma vez que menos de 2% de uma dose administrada (lapatinibe e metabólitos) é eliminada pelos rins (ver Populações especiais, na seção 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. Ver tabela 7.

Tabela 7. Exposição em pacientes idosas

| Idade do Paciente (anos)   | ≥ 65 anos | ≥ 75 anos |
|--|-----------|-----------|
| <b>Tykerb</b> ® com capecitabina (n=198)<br>(EGF100151)                                | 33 (17%)  | 2 (1%)    |
| <b>Tykerb</b> ® com trastuzumabe (n=148)<br>(EGF 104900)                               | 23 (16%)  | 6 (4%)    |
| <b>Tykerb</b> ® com letrozol (n=642)<br>(EGF30008)                                     | 285 (44%) | 77 (12%)  |
| <b>Tykerb</b> ® – agente único (n=599)<br>(EGF20002, EGF20008, EGF20009,<br>EGF103009) | 101 (17%) | 24 (4%)   |

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

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

#### Dados de estudos clínicos

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>1</sup>A maioria dos episódios de diarreia foi de grau 1 ou 2.

<sup>2</sup>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 adversas com Tykerb® em combinação com capecitabina:**

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

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

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

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

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

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

**Reações adversas com Tykerb® em combinação com trastuzumabe:**

Além das reações adversas observadas com o uso de **Tykerb®** em monoterapia, não houve relatos de reações adversas adicionais associadas com **Tykerb®** em combinação com trastuzumabe. Houve um aumento na incidência de toxicidade cardíaca, mas esses eventos foram de natureza e gravidade comparáveis àquelas relatadas no programa clínico de **Tykerb®** (ver Advertências e Precauções - Toxicidade cardíaca). Esses dados baseiam-se na exposição de 149 pacientes a essa combinação no estudo principal.

**Reações adversas com Tykerb® em combinação com letrozol:**

Além das reações adversas observadas com o uso de **Tykerb®** em monoterapia, houve relatos de reações adversas adicionais, descritas a seguir, associadas à combinação de **Tykerb®** com letrozol, com diferença de frequência de mais de 5% em comparação ao uso isolado de letrozol. Esses dados baseiam-se na exposição de 654 pacientes à combinação.

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

**Dados Pós-comercialização**

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

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação no país, e embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

**10. SUPERDOSE**

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

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

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

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

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

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

**III - DIZERES LEGAIS**

M.S: 1.0107.0264

Farm. Resp.:

Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N° 18875

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

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



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Tykerb\_COM\_REV\_GDS17\_IPI18\_L0496



**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 21/01/2015.**

---

**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, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol/PEG 400, polissorbato 80, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, água purificada.

**II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

**1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

**Câncer de mama metastático com superexpressão de HER2.**

**Tykerb®** em combinação com capecitabina, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático, cujos tumores superexpressam HER2/neu (ErB2) e que tenham progredido com tratamento anterior, inclusive com trastuzumabe, em tumores com metástase.

**Tykerb®**, em combinação com trastuzumabe, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático negativo para receptores de hormônios, cujos tumores superexpressam HER2/neu (ErB2) e que tenham progredido em terapia prévia com trastuzumabe em combinação com quimioterapia, em tumores com metástase.

**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 superexpressam HER2/neu (ErB2) 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.

Informações sobre a capecitabina, trastuzumabe e letrozol podem ser encontradas na bula do produto. Peça a seu médico para lhe fornecer essas informações.

**2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

O lapatinibe, composto presente em **Tykerb®**, quando usado em combinação com outro medicamento direcionado ao câncer, pode diminuir e interromper o crescimento de células cancerígenas, ou mesmo destruí-las, em pacientes com alguns tipos de câncer de mama em estágio avançado que já tenham recebido tratamento prévio.

**Tykerb®** leva 7 dias, após o início do tratamento, para iniciar a ação farmacológica, desde que se mantenha a dose diária recomendada. Geralmente, as alterações no tamanho do tumor ocorrem após 4 a 8 semanas do início do tratamento, podendo a diminuição do tamanho do tumor ser observada após 7 dias de tratamento com **Tykerb®**. Entretanto, estes resultados podem variar entre os pacientes.

**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

**Tykerb®** é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade (alergia) a qualquer componente da formulação (ver Quais os males que este medicamento pode me causar?).

**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.**

#### **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Converse atentamente com seu médico antes de usar **Tykerb®** se você:

- tem algum problema no coração ou no fígado;
- tem algum problema respiratório ou nos pulmões;
- está grávida, pretende ficar grávida ou está amamentando.

Não existem ainda informações científicas suficientes sobre o uso de **Tykerb®** em crianças e idosos. Seu médico poderá solicitar exames para checar o funcionamento do seu coração ou fígado. Ele poderá solicitar a interrupção do tratamento ou alteração na dosagem de acordo com os resultados obtidos.

Antes do início do tratamento, seu médico poderá solicitar também alguns exames para verificar seus níveis sanguíneos de potássio, cálcio e magnésio e solicitar o tratamento de acordo com os resultados.

**Diarreia:** O uso de **Tykerb®** tem sido associado à diarreia, às vezes intensa (ver Quais os males que este medicamento pode me causar?). Esta pode ser grave e foram relatados casos de morte. A diarreia normalmente ocorre no início do tratamento com **Tykerb®** e, em aproximadamente metade desses pacientes, inicia-se nos primeiros seis dias. Esta dura, aproximadamente, 4 a 5 dias e é, normalmente, de grau baixo. Informe seu médico imediatamente caso observe qualquer alteração nas fezes. Seu médico poderá recomendar o tratamento imediato da diarreia com agentes antidiarreicos ou antibióticos (especialmente se a diarreia for persistente por mais de 24 horas, com febre ou diminuição na contagem dos neutrófilos), e/ou a suspensão ou interrupção do seu tratamento com **Tykerb®**.

#### **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 seu médico irá levar em conta a sua condição clínica e o perfil de reações adversas de **Tykerb®** para avaliar a sua capacidade de executar tarefas que exijam habilidades motoras, cognitivas ou de tomada de decisão.

#### **Gravidez e amamentação**

Os efeitos do lapatinibe sobre a gestação ainda são desconhecidos. Por isso, você deve evitar ficar grávida enquanto usar **Tykerb®**. Para isso, utilize um método contraceptivo (uma forma de evitar a gravidez) confiável. Informe seu médico se você ficar grávida durante o tratamento com **Tykerb®**.

Não se recomenda amamentar durante o tratamento com **Tykerb®**. Não se sabe se ele é excretado no leite materno.

**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.**

#### **Interações Medicamentosas e com Alimentos**

Certos medicamentos interagem com **Tykerb®**, e possa ser que você não possa usá-los enquanto está em tratamento com **Tykerb®**. São eles:

- medicamentos usados para tratar infecções (antibióticos e antimicóticos);
- medicamentos usados no tratamento da AIDS;
- medicamentos usados para tratar asma ou inflamações crônicas (corticosteroides);
- medicamentos usados para tratar convulsões (anticonvulsivantes);
- medicamentos usados para tratar alguns problemas cardíacos ou pressão alta (bloqueadores de canais de cálcio);
- medicamentos usados para tratar problemas gástricos, como esomeprazol;
- medicamentos utilizados para controle da saúde mental, como antidepressivos;
- medicamentos usados para tratar úlcera gastroduodenal;
- alguns medicamentos usados para tratar câncer (topotecana, paclitaxel, docetaxel, irinotecano)
- medicamentos usados no tratamento da hipercolesterolemia (níveis altos de colesterol no sangue);
- medicamentos usados no tratamento de diabetes (níveis altos de glicose no sangue);
- medicamentos usados no tratamento de disfunções no sistema digestivo;
- medicamentos usados para supressão do sistema imune (baixa defesa do organismo), como os usados após transplante de órgãos
- medicamentos usados para dormir, como midazolam

- suplementos fitoterápicos.

Por isso, se você toma ou tomou recentemente algum outro medicamento, informe isso a seu médico. Fale inclusive sobre os que você usa sem prescrição médica. Ele irá rever suas medicações para ter certeza de que você não utiliza algo que não poderia utilizar enquanto está em tratamento com **Tykerb**®. Se você precisa de alguma dessas medicações e não há um substituto disponível, discuta isso com seu médico.

Como **Tykerb**® pode ser utilizado em associação a capecitabina, trastuzumabe ou letrozol, você deve conversar com seu médico também sobre outras drogas que devem ser evitadas quando se toma qualquer uma das medicações mencionadas anteriormente. .

Você não deve beber suco de toranja (*grapefruit*) enquanto estiver em tratamento com **Tykerb**®.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

## 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

### Cuidados de armazenamento

Mantenha o produto na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

**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. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

### Modo de uso

Uso oral.

Sempre tome **Tykerb**® exatamente conforme as instruções do seu médico.

**Tykerb**® deve ser tomado com o estômago vazio, isto é, no mínimo 1 hora antes ou 1 hora depois de uma refeição. A dose diária recomendada de **Tykerb**® não deve ser dividida.

### Posologia

#### **Tykerb**® em combinação com capecitabina

A dose usual de **Tykerb**® é de cinco comprimidos por dia por via oral (pela boca). Eles lhe fornecerão a dose total de 1.250 mg. Engula os cinco comprimidos inteiros com água, um após outro, no mesmo horário todos os dias. **Tykerb**® deve ser administrado em combinação com capecitabina. Seu médico informará a dose e os dias em que você vai tomar a capecitabina.

#### **Tykerb**® em combinação com trastuzumabe

A dose recomendada de **Tykerb**® é de 1000mg (ou seja, quatro comprimidos) uma vez ao dia continuamente, quando ingerido em combinação com transtuzumabe.

A dose recomendada de transtuzumabe é de 4mg/kg, administrada com uma dose de ataque intravenosa (IV), seguida de 2mg/Kg IV semanalmente

#### **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 seu médico.

Dependendo de sua resposta ao tratamento, seu médico poderá solicitar a alteração das doses de **Tykerb**® ou até a interrupção do tratamento.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.**

**Este medicamento não pode ser partido, aberto ou mastigado.**

#### **7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Se você se esquecer de tomar o medicamento, NÃO use uma dose duplicada para repor a dose esquecida. Apenas siga com o tratamento, tomando normalmente a medicação no dia seguinte.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

#### **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

Como todo medicamento, **Tykerb®** pode provocar efeitos indesejáveis.

Devido ao uso de **Tykerb®** juntamente com capecitabina, trastuzumabe, ou letrozol, você poderá apresentar efeitos colaterais possivelmente relacionados a essas combinações de medicamentos.

#### **Os seguintes efeitos colaterais têm sido associados ao uso de Tykerb®:**

Reações muito comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): diarreia, que pode levar à desidratação\*; perda de apetite (anorexia), náuseas e vômitos; erupção cutânea; cansaço.

\* O uso de **Tykerb®** tem sido associado à diarreia, às vezes intensa.

Informe seu médico imediatamente aos primeiros sinais de diarreia (fezes moles ou soltas), considerando que é importante que esse efeito seja tratado da forma correta.

**Tykerb®** pode causar diarreia severa. Se você tiver diarreia enquanto estiver tomando **Tykerb®**:

- beber líquidos em abundância (8 a 10 copos por dia), tais como água, bebidas isotônicas ou outros líquidos claros;
- comer alimentos com alto teor protéico, e baixo teor de gorduras, ao invés de alimentos condimentados e gordurosos;
- comer vegetais cozidos ao invés de vegetais *in natura*, e remover a pele das frutas antes de comer;
- evitar leite e produtos lácteos (incluindo sorvete) e
- evitar suplementos herbais (alguns podem causar diarreia).

Informe ao seu médico se a sua diarreia persistir.

**Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):** batimento cardíaco irregular e respiração ofegante devido à diminuição do volume de sangue bombeado pelo coração; alterações nas unhas.

**Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):** inflamação dos pulmões causada por medicamentos, que pode provocar falta de ar e tosse; hiperbilirrubinemia; toxicidade no fígado.

**Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):** reações alérgicas (hipersensibilidade), incluindo anafilaxia (reação alérgica grave).

#### **Reações adversas com Tykerb® em combinação com capecitabina:**

Além das reações adversas observadas com o uso de **Tykerb®** sozinho, houve relatos das seguintes reações adversas associadas com **Tykerb®** em combinação com capecitabina:

**Reações muito comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):** indigestão; pele ressecada.

As reações a seguir foram relatadas e associadas a combinação de **Tykerb®** e capecitabina mas são similares ao uso da capecitabina sozinha:



**Reações muito comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):** feridas na boca; dores abdominais; constipação; insônia; dores nas costas, nas mãos e nos pés; palmas das mãos ou solas dos pés adormecidas, inchadas, doloridas ou avermelhadas, inflamação nas mucosas.

**Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):** dor de cabeça

**Reações adversas com Tykerb® em combinação com trastuzumabe:**

Além das reações adversas observadas com o uso de Tykerb® sozinho, não houve relatos de reações adversas adicionais associadas ao Tykerb® em combinação com trastuzumabe. Houve um aumento na incidência de toxicidade no coração, mas esses eventos foram de natureza e gravidade comparáveis àquelas relatadas ao uso de Tykerb® sozinho.

**Reações adversas com Tykerb® em combinação com letrozol:**

Além das reações adversas observadas com o uso de Tykerb® sozinho, houve relatos das seguintes reações adversas associadas com Tykerb® em combinação com letrozol:

**Reações muito comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):** epistaxe (sangramento nasal), pele ressecada, alopecia (queda de cabelo).

Avise seu médico imediatamente se você apresentar um ou mais desses sintomas. Eles podem persistir mesmo depois que você interromper o uso de Tykerb®.

Se um ou mais dos sintomas listados nesta bula se agravar ou se você observar algum sintoma que não tenha sido relacionado aqui, informe seu médico ou farmacêutico.

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação no país, e embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis ou desconhecidas. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.**

**9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTO?**

Foram relatados casos sintomáticos e assintomáticos de superdosagem em pacientes tratados com Tykerb®. Os sintomas observados incluem eventos conhecidos associados ao uso de Tykerb®, como diarreia, vômitos e erupções na pele (*rash*) e em alguns casos relatou-se ferimentos no couro cabeludo, aumento dos batimentos cardíacos (taquicardia) e/ou inflamação das mucosas.

Em caso de superdosagem, o tratamento com Tykerb® deve ser suspenso até a resolução dos sintomas.

Procedimentos adicionais devem ser realizados conforme indicação de seu médico.

Se acidentalmente você tomar medicamento demais, deve falar com seu médico ou farmacêutico ou entrar em contato com o departamento de emergência do hospital mais próximo para obter instruções.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**III - DIZERES LEGAIS**

M.S: 1.0107.0264

Farm. Resp.:

Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N° 18875

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

Embalado por:

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

ou

Glaxo Wellcome S.A.

Avenida de Extremadura, 3-09400 - Aranda de Duero (Burgos) – Espanha

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



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

Tykerb\_COM\_REV\_GDS17\_IPI18\_L0496



**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 21/01/2015.**