

**Datum:** 25.03.2008  
**Kontakt:** Mag. Rudolf Schranz  
**Abteilung:** Institut Pharmakovigilanz  
**Tel. / Fax:** +43 (0) 505 55-36246, Durchwahl Fax 36207  
**E-Mail:** rudolf.schranz@ages.at  
**Unser Zeichen:** ...  
**Ihr Zeichen:** ...

Mitteilung des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

***Information über das Auftreten von Hepatotoxizität (vorwiegend Erhöhung der Transaminasen) bei der Anwendung von Lapatinib-hältigen Arzneimitteln***

**TYKERB® (USA)/TYVERB® (Schweiz)** (in der EU derzeit noch im laufenden Zulassungsverfahren)

**Antragsteller in der EU:** GlaxoSmithKline

**Wirksamer Bestandteil:** Lapatinib

Die im Rahmen des laufenden EU-Zulassungsverfahrens angestrebte Indikation für Lapatinib ist die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer Überexpression von ErbB2 (HER2) und einer Vorbehandlung mit Anthrazyklinen, Taxanen oder Trastuzumab.

Während der Behandlung mit Lapatinib kann eine Hepatotoxizität (vorwiegend Erhöhungen der Transaminasen) auftreten. In seltenen Fällen war die Hepatotoxizität schwerwiegend. Im Allgemeinen normalisierten sich die erhöhten Leberwerte nach Absetzen der Medikation.

Bis 5. Dezember 2007 erhielten ca. 8702 Patienten in klinischen Prüfungen Lapatinib. Seit der Zulassung (TYKERB in USA, TYVERB in der Schweiz) wird die Lapatinib-Exposition ab September 2007 auf 1318 Patientenjahre geschätzt.

**Nach einer Überprüfung der Sicherheitsdaten wird ersucht, folgende Punkte bei der Anwendung von Lapatinib zu beachten:**

- Im gesamten klinischen Studienprogramm von TYKERB/TYVERB wurde Hepatotoxizität (vorwiegend Erhöhungen der Transaminasen) mit einer Inzidenz von 0,4% berichtet. TYKERB/TYVERB ist in mehr als 20 Ländern zur Vermarktung zugelassen, bisher wurden 7 Fälle von Hepatotoxizität (vorwiegend Erhöhungen der Transaminasen) spontan gemeldet.
- Die Hepatotoxizität war in seltenen Fällen schwerwiegend.

- In den meisten Fällen erholten sich die Patienten nach dem Absetzen von TYKERB/TYVERB.
- Im klinischen Studienprogramm gab es wenige leberbedingte Todesfälle, die genau evaluiert wurden: Der Allgemeinzustand und die Grunderkrankung der Patienten (Krebs, einschliesslich einiger Fälle mit Lebermetastasen) erschweren jedoch die Bewertung des tatsächlichen Kausalzusammenhanges dieser Fälle mit Lapatinib. Um die Rolle von Lapatinib bei leberbedingten Ereignissen besser zu verstehen, findet eine laufende Untersuchung aller Fälle aus klinischen Prüfungen und Post-Marketingberichten statt.
- Hepatotoxizität wurde auch bei anderen Tyrosinkinasehemmern berichtet.
- Die Leberfunktion (Transaminasen, Bilirubin und alkalische Phosphatase) sollte vor Beginn einer Behandlung überprüft werden. Danach sollte diese Untersuchung in monatlichen Abständen bzw. wie klinisch erforderlich erfolgen.
- Bei schwerwiegenden Veränderungen der Leberfunktion sollte die Behandlung mit Lapatinib beendet und nicht wieder begonnen werden.
- In Anbetracht des seltenen Auftretens und der Reversibilität von Lapatinib bedingter Hepatotoxizität, rechtfertigt das Nutzen/Risiko-Verhältnis von Lapatinib seine weitere Anwendung bei Metastasen.
- In Ländern, in denen TYKERB/TYVERB zugelassen ist, ist eine Aktualisierung der Fachinformation geplant, um diese hepatotoxische Wirkung zu berücksichtigen.

**Daraus ergeben sich folgende Maßnahmen:**

- In Ländern, in denen TYKERB/TYVERB zugelassen ist, wird eine Änderung im Abschnitt "Warnhinweise und Sicherheitsmaßnahmen" der Fachinformation vorgeschlagen, in der diese Hepatotoxizität und das entsprechende Monitoring enthalten sind.
- Zur Zeit laufen zusätzliche Auswertungen der Daten des klinischen Programmes.

**Als Arzt ergreifen Sie bitte folgende Maßnahmen:**

- Informieren Sie (falls zutreffend) die anderen behandelnden Ärzte Ihrer Patientin - z.B. den Hausarzt.
- Bei schwerwiegenden Veränderungen der Leberfunktion sollte die Behandlung der Patientinnen mit Lapatinib beendet und nicht wieder begonnen werden.
- Empfehlen Sie die Kontrolle der Leberfunktion bevor mit der Behandlung begonnen wird. Danach sollte diese Untersuchung in monatlichen Abständen bzw. wie klinisch erforderlich erfolgen.

Bitte melden Sie dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen alle unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit Lapatinib.