

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tuverb 250 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа лапатиниб дитозилат монохидрат (lapatinib ditosylate monohydrate), еквивалентен на 250 mg лапатиниб.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Овални, двойноизпъкнали, жълти филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение “GS XJG” от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Tuverb е показан за лечение на възрастни пациенти с рак на гърдата, чиито тумори свръхекспресират HER2 (ErbB2):

- в комбинация с капецитабин при пациенти с напреднало или метастатично заболяване с прогресия след предшестващо лечение, което трябва да е включвало антрациклини и таксани, и лечение с трастузумаб при случаи на метастази (вж. точка 5.1).
- в комбинация с трастузумаб при пациенти с негативно за хормонални рецептори метастатично заболяване с прогресия след предшестваща терапия(и) с трастузумаб в комбинация с химиотерапия (вж. точка 5.1).
- в комбинация с ароматазен инхибитор при жени в постменопауза с хормонозависимо метастатично заболяване, които за момента не са подходящи за химиотерапия. Пациентите в изпитването за разрешаване за употреба не са били лекувани преди това с трастузумаб или ароматазен инхибитор (вж. точки 4.4 и 5.1). Липсват данни за ефикасността на тази комбинация в сравнение с комбинацията трастузумаб с ароматазен инхибитор при тази популация пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение с Tuverb трябва да се започва само от лекар с опит в приложението на противотуморни лекарствени продукти.

Туморната HER2 (ErbB2) свръхекспресия се определя чрез IHC3+ или IHC2+ с генна амплификация, или само с генна амплификация. Статусът на HER2 трябва да се определя чрез точни и валидирани методи.

Дозировка

Дозировка при едновременно приложение на Туверб/капецитабин

Препоръчителната доза Туверб е 1 250 mg (т.е. пет таблетки) веднъж дневно за продължителен период от време.

Препоръчаната доза капецитабин е 2 000 mg/m²/дневно, приета като 2 дози през 12 часа в дни 1-14 за цикъл от 21 дни (вж. точка 5.1). Капецитабин трябва да се приема с храна или в рамките на 30 минути след хранене. Моля направете справка с Кратката характеристика на продукта на капецитабин.

Дозировка при едновременно приложение на Туверб/трастузумаб

Препоръчаната доза Туверб е 1 000 mg (т.е. четири таблетки) веднъж дневно за продължителен период от време.

Препоръчаната доза трастузумаб е 4 mg/kg, приложена като интравенозна натоварваща доза, последвана от 2 mg/kg интравенозно седмично (вж. точка 5.1). Моля направете справка с кратката характеристика на продукта на трастузумаб.

Дозировка при едновременно приложение на Туверб/ароматазен инхибитор

Препоръчаната доза Туверб е 1 500 mg (т.е. шест таблетки) веднъж дневно за продължителен период от време.

Моля направете справка с Кратката характеристика на продукта на едновременно прилагания ароматазен инхибитор за повече информация относно дозировката.

Отлагане на прием на доза и намаляване на дозата

Кардиологични събития

Приемът на Туверб трябва да се прекъсне при пациенти със симптоми, свързани с намалена фракция на изтласкване на лявата камера (LVEF), които са 3-та или по-висока степен съгласно Общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events - NCI CTCAE), или ако тяхната LVEF пада под установената долна граница на нормата (вж. точка 4.4). Лечението с Туверб може да започне отново с намалена доза (750 mg/ден, когато се прилага с трастузумаб, 1 000 mg/ден, когато се прилага с капецитабин, или 1 250 mg/ден, когато се прилага с ароматазен инхибитор) след най-малко 2 седмици и при положение, че LVEF се върне в границите на нормата и пациентът е асимптоматичен.

Интерстициална белодробна болест/пневмонит

Приемът на Туверб трябва да се прекъсне при пациенти, които получават симптоми от страна на белия дроб с 3-та или по-висока степен по NCI CTCAE (вж. точка 4.4).

Диария

Приложението на Туверб трябва да се прекъсне при пациенти с диария, която е NCI CTCAE степен 3 или степен 1 или 2 с усложнения (умерени до тежки коремни спазми, гадене или повръщане NCI CTCAE степен 2 или по-висока, влошено функционално състояние, повишена температура, сепсис, неутропения, явно кървене или дехидратация) (вж. точки 4.4 и 4.8). Туверб може да започне да се прилага отново при по-ниска доза (намалена от 1 000 mg/ден на 750 mg/ден, от 1 250 mg/ден на 1 000 mg/ден или от 1 500 mg/ден на 1 250 mg/ден), когато диарията отзвучи до степен 1 или по-малко. Приложението на Туверб трябва да се спре окончателно при пациенти с диария NCI CTCAE степен 4.

Други форми на токсичност

Спиране или прекъсване на приема на Туверб може да се обмисли при пациенти, които развиват токсични реакции от 2-ра или по-висока степен по NCI CTCAE. Лечението може да започне отново при намаляване на тежестта на токсичната реакция до 1-ва или по-ниска степен, при доза 1 000 mg/ден, когато се прилага с трастузумаб, 1 250 mg/ден, когато се прилага с капецитабин, или 1 500 mg/ден, когато се прилага с ароматазен инхибитор. При рецидив на токсичната реакция, повторното започване на лечението с Туверб трябва да е с по-ниска доза (750 mg/ден, когато се прилага с трастузумаб, 1 000 mg/ден, когато се прилага с капецитабин, или 1 250 mg/ден, когато се прилага с ароматазен инхибитор).

Бъбречно увреждане

Не е необходима промяна на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане се препоръчва повишено внимание, тъй като няма опит с приложението на Туверб при тази популация (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Лечението с Туверб трябва да се преустанови, ако промените в чернодробната функция са тежки и пациентите не трябва да започват повторно лечение (вж. точка 4.4).

Приложението на Туверб при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане трябва да става с повишено внимание поради повишената експозиция на лекарствения продукт. Наличните данни при пациенти с чернодробно увреждане са недостатъчни, за да може да се направят препоръки за адаптиране на дозата (вж. точка 5.2).

Старческа възраст

Данните за употреба на Туверб/капецитабин и Туверб/трастузумаб при пациенти на възраст ≥ 65 години са ограничени.

В клиничното изпитване фаза III на Туверб в комбинация с летрозол 44% от общия брой на пациентите с хормонозависим метастатичен рак на гърдата (intent to treat популация N = 642) са били на възраст ≥ 65 години. Като цяло не са наблюдавани различия в ефикасността и безопасността на комбинацията от Туверб и летрозол при тези пациенти и пациентите на възраст < 65 години.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Туверб при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Tyverb е предназначен за перорално приложение.

Дневната доза Tyverb не трябва да се разделя. Tyverb трябва да се приема или най-малко един час преди хранене, или най-малко един час след хранене. За да се намали вариабилността при отделния пациент, приложението на Tyverb трябва да е уеднаквено по отношение на приема на храна, напр. винаги да се приема един час преди хранене (вж. точки 4.5 и 5.2 за информация относно абсорбцията).

При пропуснатата доза не трябва да се приема двойна доза, а да се приеме следваща дневна доза в определеното време (вж. точка 4.9).

Трябва да се направи справка с Кратката характеристика на продукта на едновременно прилаганите лекарствени продукти за информация относно дозировката, включително намаляване на дозата, противопоказания и информация за безопасността.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Има данни, които показват, че Tyverb в комбинация с химиотерапия е по-малко ефективен от трастузумаб в комбинация с химиотерапия.

Кардиотоксичност

Лапатиниб се свързва със съобщения за намаляване на левокамерната фракция на изтласкване (LVEF) (вж. точка 4.8). Приложението на лапатиниб не е било изследвано при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност. Tyverb трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със състояния, които могат да нарушат функцията на лявата камера (включително едновременно приложение на потенциални кардиотоксични лекарствени продукти). Преди започване на лечение с Tyverb при всички пациенти трябва да се направи оценка на сърдечната функция, включително определяне на LVEF, за да е сигурно, че изходните стойности на LVEF при пациента са в установените граници на нормата. LVEF трябва да се оценява периодично по време на лечението с Tyverb, за да е сигурно, че стойностите ѝ не падат под допустимото ниво (вж. точка 4.2). В някои случаи понижението на LVEF може да е значително и да доведе до сърдечна недостатъчност. Съобщавани са случаи с летален изход, като причините за смъртта са неопределени. В проучванията по време на програмата за клинично разработване на лапатиниб, при приблизително 1% от пациентите са съобщавани кардиологични събития, включително намаляване на LVEF. Симптоматично намаляване на LVEF е наблюдавано при приблизително 0,3% от пациентите, които са получавали лапатиниб. Обаче, когато лапатиниб е прилаган в комбинация с трастузумаб при случаи на метастази, честотата на кардиологични събития, включително намаляване на LVEF, е по-висока (7%) в сравнение с рамото на приложение само на лапатиниб (2%) в основното изпитване. Кардиологичните събития, наблюдавани в това проучване, са сравними по характер и тежест с тези, наблюдавани преди това с лапатиниб.

В специално плацебо-контролирано, кръстосано проучване при пациенти с авансирани солидни тумори се демонстрира зависещо от концентрацията удължаване на QT интервала.

Трябва да се подхожда с повишено внимание, ако Tyverb се прилага на пациенти със състояния, които могат да доведат до удължаване на QTc (включително хипокалиемия, хипомагниемия и вроден синдром на удължения QT интервал), едновременно приложение на други лекарствени продукти, за които е известно, че водят до удължаване на QT интервала или състояния, които повишават експозицията на лапатиниб, като например съвместно приложение със силни инхибитори на СУРЗА4. Хипокалиемията или хипомагниемията трябва да се коригират, преди да се започне лечение. Трябва да се направи електрокардиограма с измерване на QT интервала преди и една до две седмици след започване на лечението с Tyverb. При клинични показания, напр. започване на съпътстващо лечение, което може да повлияе QT интервала или да взаимодейства с лапатиниб, също трябва да се има предвид извършване на ЕКГ изследване.

Интерстициална белодробна болест и пневмонит

Лапатиниб е свързан със съобщения за белодробна токсичност, включително интерстициална белодробна болест и пневмонит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват за симптоми на белодробна токсичност (диспнея, кашлица, повишена температура) и лечението трябва да се прекъсне при пациенти, които получат симптоми с 3-та или по-висока степен по NCI CTCAE. Белодробната токсичност може да бъде тежка и да доведе до дихателна недостатъчност. Съобщавани са случаи с фатален изход, като причините за смъртта са неопределени.

Хепатотоксичност

При употреба на Tyverb е наблюдавана хепатотоксичност, която може да бъде фатална. Хепатотоксичността може да се появи до няколко дни или няколко месеца след започване на лечение. При започване на лечението пациентите трябва да бъдат уведомени за възможността за хепатотоксичност. Преди започване на лечението и всеки месец след това, или според клиничните показания, трябва да се проследява чернодробната функция (трансаминази, билирубин и алкална фосфатаза). Ако промените в чернодробната функция са тежки, приемът на Tyverb трябва да се прекъсне и лечението при тези пациенти не трябва да се започва отново. Пациенти, които носят HLA алели DQA1*02:01 и DRB1*07:01, имат повишен риск от хепатотоксичност, свързана с приложение на Tyverb. При едно голямо, рандомизирано клинично проучване на монотерапия с Tyverb (n=1194), кумулативната честота на тежко чернодробно увреждане (ALT >5 пъти горната граница на нормата, NCI CTCAE степен 3) след една година лечение, е била общо 2,8%. Кумулативната честота при пациентите, носители на алели DQA1*02:01 и DRB1*07:01, е била 10,3%, а при пациентите, които не носят тези алели, е била 0,5%. Носителството на рисковите HLA алели е често срещано (15 до 25%) при индоевропейската, азиатската, африканската и латиноамериканската популации, но е по-рядко срещано (1%) при японските популации.

Tyverb трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане и при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

Диария

По време на лечение с Tyverb са съобщавани случаи на диария, включително тежка (вж. точка 4.8). Диарията може да бъде потенциално животозастрашаваща, ако е придружена с дехидратация, бъбречна недостатъчност, неутропения и/или електролитни нарушения и са съобщавани случаи с фатален изход. В повечето случаи диарията се появява рано по време на лечение с Tyverb, като при почти половината от пациентите, които са получили диария, тя се е появила през първите 6 дни. Обикновено продължава 4-5 дни. Диарията, причинена от Tyverb, обикновено е с ниска степен, като тежка диария NCI CTCAE степени 3 и 4 се наблюдава съответно при <10% и <1% от пациентите. При започване на терапията трябва да се определи ритъмът на дефекация на пациентите, както и други симптоми (напр. повишена температура, коликообразна болка, гадене, повръщане, замаяност и жажда), което ще позволи идентифицирането на промени по време на лечението и ще помогне за определяне на пациентите с повишен риск от диария. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават незабавно за всяка промяна в перисталтиката им. При потенциално тежки случаи на диария трябва да се обмисли определяне на броя на неутрофилите и измерване на телесната температура. Важно е активното лечение на диарията с антидиарични лекарствени продукти. Тежките случаи на диария могат да наложат перорално или интравенозно приложение на електролити и течности, приложение на антибиотици като флуорохинолони (особено, ако диарията продължава повече от 24 часа, има повишена температура, или неутропения степен 3 или 4) и прекъсване или спиране на лечението с Tyverb (вж. точка 4.2 – Отлагане на прием на доза и намаляване на дозата – диария).

Сериозни кожни реакции

Сериозни кожни реакции са съобщавани при употребата на Tyverb. Ако има съмнение за еритема мултиформе или животозастрашаващи реакции като синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза (напр. прогресивен кожен обрив често с мехури или лезии на лигавиците), лечението с Tyverb трябва да се прекрати.

Съпътстващо лечение с инхибитори или индуктори на CYP3A4

Трябва да се избягва съпътстващо лечение с индуктори на CYP3A4 поради риск от намаляване на експозицията на лапатиниб (вж. точка 4.5).

Трябва да се избягва съпътстващо лечение с мощни инхибитори на CYP3A4 поради риск от повишаване на експозицията на лапатиниб (вж. точка 4.5).

По време на лечение с Tyverb трябва да се избягва прием на сок от грейпфрут (вж. точка 4.5).

Трябва да се избягва едновременното приложение на Tyverb с перорално прилагани лекарствени продукти с тесен терапевтичен прозорец, които са субстрати на CYP3A4 и/или CYP2C8 (вж. точка 4.5).

Трябва да се избягва съпътстващо лечение с вещества, които повишават стомашното рН, тъй като може да се понижи разтворимостта и абсорбцията на лапатиниб (вж. точка 4.5).

Tyverb съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху лапатиниб

Лапатиниб се метаболизира главно чрез CYP3A (вж. точка 5.2).

При здрави доброволци, приемащи кетоконазол, мощен инхибитор на CYP3A4, при доза 200 mg два пъти дневно за 7 дни, системната експозиция на лапатиниб (100 mg дневно) се е повишила приблизително 3,6 пъти, а полуживотът се е удължил 1,7 пъти. Трябва да се избягва едновременното приложение на Tuverb с мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. ритонавир, саквинавир, телитромицин, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, нефазодон). Едновременното приложение на Tuverb с умерени инхибитори на CYP3A4 трябва да става с повишено внимание и клиничните нежелани лекарствени реакции да се проследяват внимателно.

При здрави доброволци, приемащи карбамазепин, индуктор на CYP3A4, при доза 100 mg два пъти дневно за 3 дни и 200 mg два пъти дневно за 17 дни, системната експозиция на лапатиниб е била намалена с приблизително 72%. Едновременното приложение на Tuverb с лекарствени продукти, за които е известно, че са индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, рифабутин, карбамазепин, фенитоин или *Hypericum perforatum* [жълт кантарион]), трябва да се избягва.

Лапатиниб е субстрат за транспортните протеини Pgp и BCRP. Инхибиторите (кетоконазол, итраконазол, хинидин, верапамил, циклоспорин и еритромицин) и индукторите (рифампицин и жълт кантарион) на тези протеини също могат да променят експозицията и/или разпределението на лапатиниб (вж. точка 5.2).

Разтворимостта на лапатиниб е рН-зависима. Трябва да се избягва съпътстващо лечение с вещества, които повишават стомашното рН, тъй като може да се понижи разтворимостта и абсорбцията на лапатиниб. Предшествващо лечение с инхибитор на протонната помпа (езомепразол) понижава експозицията на лапатиниб средно с 27% (граница: от 6% до 49%). Този ефект намалява с увеличаване на възрастта от приблизително 40 до 60 години.

Ефекти на лапатиниб върху други лекарствени продукти

В клинично значими концентрации лапатиниб инхибира *in vitro* CYP3A4. Едновременното приложение на Tuverb с перорално прилаган мидазолам е довело до повишаване на AUC на мидазолам с приблизително 45%. Не е наблюдавано клинично значимо повишаване на AUC, когато мидазолам е бил приложен интравенозно. Трябва да се избягва едновременното приложение на Tuverb с перорално прилагани лекарствени продукти с тесен терапевтичен прозорец, които са субстрати на CYP3A4 (напр. цизаприд, пимозид и хинидин) (вж. точки 4.4 и 5.2).

В клинично значими концентрации лапатиниб инхибира *in vitro* CYP2C8. Трябва да се избягва едновременното приложение на Tuverb с лекарствени продукти с тесен терапевтичен прозорец, които са субстрати на CYP2C8 (напр. репаглинид) (вж. точки 4.4 и 5.2).

Едновременното приложение на лапатиниб с интравенозно прилаган паклитаксел е повишило експозицията на паклитаксел с 23%, което се дължи на инхибиране на CYP2C8 и/или Pgp от лапатиниб. В клинични проучвания при тази комбинация е наблюдавано повишаване на честотата и сериозността на диарията и неутропенията. Препоръчва се повишено внимание при едновременно приложение на лапатиниб с паклитаксел.

Едновременното приложение на лапатиниб с интравенозно прилаган доцетаксел не е повлияло значително AUC или C_{max} и на двете активни вещества. Обаче честотата на индуцираната от доцетаксел неутропения се е повишила.

Едновременното приложение на Tyverb с иринотекан (когато се прилага като част от схемата FOLFIRI) е довело до повишаване на AUC на SN-38, активния метаболит на иринотекан, с приблизително 40%. Точният механизъм на това взаимодействие не е известен, но се предполага, че се дължи на инхибирането на един или повече транспортни протеини от лапатиниб. Ако Tyverb се прилага едновременно с иринотекан, нежеланите лекарствени реакции трябва да се проследяват внимателно и трябва да се обмисли намаляване на дозата на иринотекан.

В клинично значими концентрации лапатиниб инхибира транспортния протеин Pgp *in vitro*. Едновременното приложение на лапатиниб с перорално прилаган дигоксин е довело до повишаване на AUC на дигоксин с приблизително 80%. Едновременното приложение на лапатиниб с лекарствени продукти с тесен терапевтичен прозорец, които са субстрати на Pgp, трябва да става с повишено внимание и трябва да се обмисли намаляване на дозата на субстрата на Pgp.

Лапатиниб инхибира транспортните протеини BCRP и OATP1B1 *in vitro*. Не е оценено клиничното значение на този ефект. Не може да се изключи влияние на лапатиниб върху фармакокинетиката на субстратите на BCRP (напр. топотекан) и OATP1B1 (напр. росувастатин) (вж. точка 5.2).

Едновременното приложение на Tyverb с капецитабин, летрозол или трастузумаб не променя значимо фармакокинетиката на тези лекарствени продукти (или метаболитите на капецитабин) или на лапатиниб.

Взаимодействия с храни и напитки

Бионаличността на лапатиниб се повишава до около 4 пъти, в зависимост например от съдържанието на мазнини в храната. Освен това, в зависимост от типа на храната, бионаличността е приблизително 2-3 пъти по-висока, когато лапатиниб се приема 1 час след хранене, в сравнение с бионаличността, когато лапатиниб се приема 1 час преди първото хранене за деня (вж. точки 4.2 и 5.2).

Сокът от грейпфрут може да инхибира CYP3A4 в чревната стена и да повиши бионаличността на лапатиниб, поради което приемът му по време на лечение с Tyverb трябва да се избягва.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция и да избягват забременяване по време на лечението с Tyverb и в продължение на поне 5 дни след приема на последната доза.

Бременност

Няма достатъчно данни за приложението на Tyverb при бременни жени. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Tyverb не трябва да се използва по време на бременност освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Безопасността при приложение на Туверб по време на кърмене не е проучена. Не е известно дали лапатиниб се екскретира в кърмата. При новородени плъхове с експозиция на лапатиниб чрез майчиното мляко, е наблюдавано забавяне на растежа. Кърменето трябва да се спре при жени, които са на лечение с Туверб, и в продължение на поне 5 дни след приема на последната доза.

Фертилитет

Няма достатъчно данни за приложението на Туверб при жени с детероден потенциал.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Туверб не повлиява способността за шофиране и работа с машини. Фармакологичните свойства на лапатиниб не предполагат вредно влияние върху тези дейности. При оценка на способностите на пациента за извършване на дейности, които изискват преценка, двигателни или когнитивни умения, трябва да се имат предвид клиничният статус на пациента и профилът на безопасност на лапатиниб.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на лапатиниб е оценена при приложение на лекарството като монотерапия или в комбинация с други химиотерапевтици при различни видове рак при повече от 20 000 пациенти, включително 198 пациенти, които са получавали лапатиниб в комбинация с капецитабин, 149 пациенти, които са получавали лапатиниб в комбинация с трастузумаб и 654 пациенти, които са получавали лапатиниб в комбинация с летрозол (вж. точка 5.1).

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции (>25%) по време на лечение с лапатиниб са били гастроинтестинални събития (като диария, гадене и повръщане) и обрив. Палмарно-плантарна еритродисестезия (PPE) също е била честа (>25%) при приложение на лапатиниб в комбинация с капецитабин. Честотата на PPE е била сходна в групата на лечение с лапатиниб плюс капецитабин и в групата на лечение с капецитабин като монотерапия. Най-честата нежелана реакция е била диария, която е водела до прекъсване на лечението, когато лапатиниб е бил прилаган в комбинация с капецитабин или в комбинация с летрозол.

Допълнителни нежелани реакции, свързани с приложението на лапатиниб в комбинация с трастузумаб, не са съобщавани. Има повишена честота на кардиотоксичност, но тези събития са били сравними по характер и тежест със събитията, съобщавани от клиничната програма за лапатиниб (вж. точка 4.4 - кардиотоксичност). Тези данни се основават на експозицията на тази комбинация на 149 пациенти в основното изпитване.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Следните нежелани реакции са съобщавани като причинно свързани с приложение само на лапатиниб или на лапатиниб в комбинация с капецитабин, трастузумаб или летрозол.

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по честота по следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нарушения на имунната система	
Редки	Реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия (вж. точка 4.3)
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Анорексия
Психични нарушения	
Много чести	Безсъние*
Нарушения на нервната система	
Много чести	Главоболие [†]
Чести	Главоболие*
Сърдечни нарушения	
Чести	Намалена фракция на изтласкване на лявата камера (вж. точка 4.2 - намаляване на дозата – сърдечни проблеми и точка 4.4)
С неизвестна честота	Камерни аритмии/ <i>Torsades de Pointes</i> , удължаване на QT на електрокардиограмата**
Съдови нарушения	
Много чести	Горещи вълни [†]
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести	Епистаксис [†] , кашлица [†] , диспнея [†]
Нечести	Интерстициална белодробна болест/пневмонит
С неизвестна честота	Белодробна артериална хипертония**
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Диария, която може да доведе до дехидратация (вж. точка 4.2 - отлагане на прием на доза и намаляване на дозата – други форми на токсичност и точка 4.4), гадене, повръщане, диспепсия *, стоматит*, запек*, коремна болка*
Чести	Запек [†]
Хепатобилиарни нарушения	
Чести	Хипербилирубинемия, хепатотоксичност (вж. точка 4.4)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	Обрив (включително акнеiformен дерматит) (вж. точка 4.2 - отлагане на прием на доза и намаляване на дозата – други форми на токсичност), суха кожа* [†] , палмарно-плантарна еритродизестезия*, алопеция [†] , пруритус [†]
Чести	Нарушения на ноктите, включително паронихия, кожни фисури
С неизвестна честота	Сериозни кожни реакции, включително синдром на Stevens Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (ТЕН)**
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	Болка в крайниците* [†] , болка в гърба* [†] , артралгия [†]
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Умора, възпаление на лигавиците*, астения [†]

* Тези нежелани реакции са били наблюдавани при приложение на лапатиниб в комбинация с капецитабин.

† Тези нежелани реакции са били наблюдавани при приложение на лапатиниб в комбинация с летрозол.

** Нежелани реакции от спонтанни съобщения и литературата.

Описание на избрани нежелани реакции

Намалена фракция на изтласкване на лявата камера и удължаване на QT интервала

Намаляване на фракцията на изтласкване на лявата камера (LVEF) е съобщено при приблизително 1% от пациентите на лечение с лапатиниб, като повече от 70% от случаите са били асимптоматични. Намаляването на LVEF отзвучава или се подобрява при повече от 70% от случаите, в приблизително 60% от които при прекъсване на лечението с лапатиниб и в приблизително 40% при продължаване на лечението с лапатиниб. Симптоматично намаляване на LVEF е наблюдавано при приблизително 0,3% от пациентите на монотерапия с лапатиниб или в комбинация с други противоракови лекарствени продукти. Наблюдаваните нежелани реакции включват диспнея, сърдечна недостатъчност и палпитации. Общо 58% от тези симптоматични пациенти са се възстановили. Намаляване на LVEF е съобщено при 2,5% от пациентите на лечение с лапатиниб в комбинация с капецитабин, в сравнение с 1,0% от пациентите на монотерапия с капецитабин. Намаляване на LVEF е съобщено при 3,1% от пациентите на лечение с лапатиниб в комбинация с летрозол, в сравнение с 1,3% от пациентите, получавали летрозол плюс плацебо. Намаляване на LVEF е съобщено при 6,7% от пациентите, които са получавали лапатиниб в комбинация с трастузумаб, в сравнение с 2,1% от пациентите, получавали само лапатиниб.

В специално проучване за влиянието върху QT интервала при пациенти с авансирани солидни тумори се наблюдава зависещо от концентрацията удължаване на QTcF (максимална средна $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 8,75 ms; 90% CI 4,08, 13,42) (вж. точка 4.4).

Диария

Диария е наблюдавана при приблизително 65% от пациентите, получавали лапатиниб в комбинация с капецитабин, при 64% от пациентите, получавали лапатиниб в комбинация с летрозол и при 62% от пациентите, получавали лапатиниб в комбинация с трастузумаб. Повечето случаи на диария са били с тежест 1-ва или 2-ра степен и не са довели до прекъсване на лечението с лапатиниб. Диарията се повлиява добре от активно лечение (вж. точка 4.4). Обаче няколко случая на остра бъбречна недостатъчност са съобщени вторично на тежка дехидратация, дължаща се на диария.

Обрив

Обрив е наблюдаван при приблизително 28% от пациентите, получавали лапатиниб в комбинация с капецитабин, при 45% от пациентите, получавали лапатиниб в комбинация с летрозол и при 23% от пациентите, получавали лапатиниб в комбинация с трастузумаб. В повечето случаи обривът е бил лек и не е довел до прекъсване на лечението с лапатиниб. Лекарите, предписващи лечението, се съветват да извършват кожен преглед преди започване на лечение и редовно по време на лечението. Пациентите с кожни реакции трябва да се насърчават да избягват излагане на слънчева светлина и да използват широкоспектърни слънцезащитни кремове със слънцезащитен фактор (Sun Protection Factor (SPF) ≥ 30). Ако се появи кожна реакция, трябва да се извършва преглед на цялото тяло при всяко посещение на пациента до един месец след отзвучаване на реакцията. Пациенти със значителни или персистиращи кожни реакции трябва да бъдат насочени към дерматолог.

Хепатотоксичност

Рискът от хепатотоксичност, индуцирана от лапатиниб, е свързан с носителство на HLA алели DQA1*02:01 и DRB1*07:01 (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма специфичен антидот при инхибиране на EGFR (ErbB1) и/или HER2 (ErbB2) тирозин фосфорилирането. Максималната перорална доза лапатиниб, прилагана в клинични проучвания, е била 1 800 mg веднъж дневно.

Асимптоматични и симптоматични случаи на предозиране са съобщавани при пациенти, лекувани с Tyverb. При пациенти, приели до 5 000 mg лапатиниб, наблюдаваните симптоми са включвали известните нежелани реакции, свързани с приложение на лапатиниб (вж. точка 4.8) и в някои случаи възпален скалп и/или възпаление на лигавиците. В един случай, при който пациент е приел 9 000 mg Tyverb, е наблюдавана също синусова тахикардия (с иначе нормална ЕКГ).

Лапатиниб не се екскретира в значителна степен чрез бъбреците и се свързва във висока степен с плазмените протеини, поради което не се очаква хемодиализата да бъде ефективен метод за засилване на елиминирането на лапатиниб.

По-нататъшното лечение трябва да е според клиничните показания или според препоръките на Националния токсикологичен център, ако такъв е наличен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, тирозинкиназни инхибитори на рецептора на човешки епидермален растежен фактор 2 (HER2), АТС код: L01EH01

Механизъм на действие

Лапатиниб, 4-анилинохиназолин, е инхибитор на вътреклетъчните тирозинкиназни домени на рецепторите EGFR (ErbB1) и HER2 (ErbB2) (очакваните стойности на K_i^{app} са съответно 3nM и 13nM) с бавно отделяне от тези рецептори (полуживот 300 или повече минути). Лапатиниб инхибира предизвикания от ErbB растеж на туморни клетки *in vitro* и в различни модели при животни.

Комбинацията на лапатиниб с трастузумаб може да предложи допълващи се механизми на действие, както и възможни непрепокриващи се механизми на резистентност. Инхибиторният ефект на лапатиниб върху растежа е оценен в обработени с трастузумаб клетъчни линии. Лапатиниб запазва значителна активност *in vitro* срещу клетъчни линии от рак на гърдата с амплифициран HER2, селектирани да растат продължително време в среда, съдържаща трастузумаб и е имал синергичен ефект в комбинация с трастузумаб в тези клетъчни линии.

Клинична ефикасност и безопасност

Комбинирано лечение с Туверб и капецитабин

Ефикасността и безопасността на Туверб в комбинация с капецитабин при пациенти с рак на гърдата в добро общо състояние са оценени в рандомизирано проучване фаза III. В изпитването са включени пациенти с локално авансирал или метастатичен карцином на гърдата със свръхекспресия на HER2, прогресирал след предшестващо лечение, включващо таксани, антрациклини и трастузумаб. LVEF е оценена при всички пациенти (с ехокардиография [Ехо] или радионуклидна вентрикулография с ЕКГ синхронизация в еквилибриум [MUGA]) преди започване на лечението с Туверб, за да е сигурно, че изходната стойност на LVEF е в установените граници на нормата. При клиничното проучване LVEF е проследявана на интервали от приблизително осем седмици по време на лечение с Туверб, за да е сигурно, че стойностите ѝ не падат под установената долна граница на нормата. По-голяма част от случаите на намаляване на LVEF (повече от 60% от събитията) са наблюдавани през първите девет седмици от лечението, обаче има ограничени данни за дългосрочна експозиция.

Пациентите са рандомизирани да приемат Туверб 1 250 mg веднъж дневно (за продължителен период от време) плюс капецитабин (2 000 mg/m²/дневно в дни 1-14 през 21 дни) или да приемат само капецитабин (2 500 mg/m²/дневно в дни 1-14 през 21 дни). Първичната крайна точка е била времето до прогресия (ТТР). Оценката е направена от изследователите, участвали в проучването и от независима комисия, заслепена за лечението. Изпитването е прекъснато въз основа на резултатите от насрочения предварително междинен анализ, които са показали подобрение на ТТР при пациентите, приемащи Туверб плюс капецитабин. Още 75 пациенти са били включени в изпитването в интервала между междинния анализ и края на включването. В таблица 1 е представен анализът на изследователите, въз основа на данните от края на включването.

Таблица 1 Данни за времето до прогресия от изпитването EGF100151 (Туверб/капецитабин)

	Оценка на изследователите	
	Туверб (1 250 mg/ден) + капецитабин (2 000 mg/m ² /ден, в дни 1-14 през 21 дни)	Капецитабин (2 500 mg/m ² /ден, в дни 1-14 през 21 дни)
	(N = 198)	(N = 201)
Брой на ТТР събития	121	126
Медианно ТТР, седмици	23,9	18,3
Коефициент на риск	0,72	
(95% CI)	(0,56; 0,92)	
p стойност	0,008	

Независимата оценка на данните също показва, че Туверб, приложен в комбинация с капецитабин, увеличава значително времето до прогресия (съотношение на риска 0,57 [95% CI 0,43; 0,77] p=0,0001), в сравнение с монотерапията с капецитабин.

Резултатите от актуализиран анализ на данните за общата преживяемост до 28 септември 2007 г. са представени в таблица 2.

Таблица 2 Данни за общата преживяемост от изпитването EGF100151 (Туверб/капецитабин)

	Туверб (1 250 mg/ден) + капецитабин (2 000 mg/m²/ден, в дни 1-14 през 21 дни)	Капецитабин (2 500 mg/m²/ден, в дни 1-14 през 21 дни)
	(N = 207)	(N = 201)
Брой починали пациенти	148	154
Медиана на обща преживяемост, седмици	74,0	65,9
Съотношение на риска	0,9	
(95% CI)	(0,71; 1,12)	
p стойност	0,3	

В групата на комбинирано лечение е имало 4 случая (2%) на прогресия в централната нервна система в сравнение с 13 (6%) в групата на монотерапия с капецитабин.

Има налични данни за ефикасността и безопасността на Туверб в комбинация с капецитабин в сравнение с трастузумаб в комбинация с капецитабин. В едно рандомизирано фаза III проучване (EGF111438) (N=540) е сравнен ефектът на двете схеми на лечение върху честотата на ЦНС като място на първи рецидив при жени с метастатичен рак на гърдата, свръхекспресиращ HER2. Пациентите са рандомизирани на Туверб 1 250 mg веднъж дневно (непрекъснат прием) плюс капецитабин (2 000 mg/m²/дневно в дни 1-14 през 21 дни), или на трастузумаб (натоварваща доза от 8 mg/kg, последвана от 6 mg/kg инфузии на всеки 3 седмици) плюс капецитабин (2 500 mg/m²/дневно в дни 1-14 през 21 дни). Рандомизацията е стратифицирана по предшестващо лечение с трастузумаб и по брой на предшестващи лечения за метастатично заболяване. Проучването е прекъснато, защото междинният анализ (N=475) показва ниска честота на ЦНС събитията и по-голяма ефикасност на рамото на трастузумаб плюс капецитабин по отношение на преживяемостта без прогресия и общата преживяемост (вж. резултатите от крайния анализ в Таблица 3).

В рамото на Туверб плюс капецитабин 8 пациенти (3,2%) са имали ЦНС като място на първа прогресия, в сравнение с 12 пациенти (4,8%) в рамото на трастузумаб плюс капецитабин.

Ефект на лапатиниб върху метастази в ЦНС

От гледна точка на обективно повлияване, лапатиниб е показал умерена активност при лечението на установени метастази в ЦНС. За предотвратяване на метастази в ЦНС при лечение на метастазирал рак на гърдата и рак на гърдата в ранен стадий, наблюдаваната активност е била ограничена.

Таблица 3 Анализ на определената от изследователя преживяемост без прогресия и общата преживяемост

	Определена от изследователя преживяемост без прогресия		Обща преживяемост	
	Туверб (1 250 mg/дневно) + капецитабин (2 000 mg/m ² /дневно, в дни 1-14 през 21 дни)	Трастузумаб (наговарваща доза от 8 mg/kg, последвана от 6 mg/kg инфузии на всеки 3 седмици) + капецитабин (2 500 mg/m ² /дневно, в дни 1-14 през 21 дни)	Туверб (1 250 mg/дневно) + капецитабин (2 000 mg/m ² /дневно, в дни 1-14 през 21 дни)	Трастузумаб (наговарваща доза от 8 mg/kg, последвана от 6 mg/kg инфузии на всеки 3 седмици) + капецитабин (2 500 mg/m ² /дневно, в дни 1-14 през 21 дни)
ITT популация				
N	271	269	271	269
Брой (%) със Събитие ¹	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
Оценка по Kaplan-Meier, месеци^a				
Медиана (95% CI)	6,6 (5,7; 8,1)	8,0 (6,1; 8,9)	22,7 (19,5; -)	27,3 (23,7; -)
Стратифициран коефициент на риск^b				
HR (95% CI)	1,30 (1,04; 1,64)		1,34 (0,95; 1,90)	
p-стойност	0,021		0,095	
Участници, които са получили предшестващо лечение с трастузумаб*				
N	167	159	167	159
Брой (%) със Събитие ¹	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Медиана (95% CI)	6,6 (5,7; 8,3)	6,1 (5,7; 8,0)	22,7 (20,1;-)	27,3 (22,5; 33,6)
HR (95% CI)	1,13 (0,85; 1,50)		1,18 (0,76; 1,83)	
Участници, които не са получили предшестващо лечение с трастузумаб*				
N	104	110	104	110
Брой (%) със Събитие ¹	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Медиана (95% CI)	6,3 (5,6; 8,1)	10,9 (8,3; 15,0)	NE ² (14,6; -)	NE ² (21,6; -)
HR (95% CI)	1,70 (1,15; 2,50)		1,67 (0,94; 2,96)	
CI = доверителен интервал				
а. Преживяемостта без прогресия (PFS) се определя като времето от рандомизация до най-ранната дата на прогресия на заболяването или смърт, поради каквато и да е причина, или до датата на цензуриране.				
б. Оценка по Pike на коефициента на риск на лечението, <1 показва по-нисък риск за Туверб плюс капецитабин в сравнение с трастузумаб плюс капецитабин.				
1. Събитията, по които е оценявана PFS (преживяемост без прогресия) е прогресирал или починал, а събитието, по което е оценявана OS (обща преживяемост) е починал, поради каквато и да е причина.				
2. NE=медиана не е достигната.				
* Post hoc анализ				

Комбинирано лечение с Туверб и трастузумаб

Ефикасността и безопасността на лапатиниб в комбинация с трастузумаб при пациенти с метастатичен рак на гърдата са оценени в рандомизирано проучване. Подходящи пациенти са били жени с метастатичен рак на гърдата в стадий IV с амплифициран ErbB2 ген (или свръхекспресия на протеина), преминали лечение с антрациклини и таксани. Освен това, според протокола, пациентите е трябвало да са докладвани от изследователите като получили прогресия при най-скорошната им схема на лечение, съдържаща трастузумаб, в метастатичния стадий. Медианата на броя на предшестващите схеми на лечение, съдържащи трастузумаб, е три. Пациентите са рандомизирани на лапатиниб 1 000 mg перорално веднъж дневно плюс трастузумаб 4 mg/kg, приложен като интравенозна натоварваща доза, последвана от 2 mg/kg интравенозно седмично (N = 148), или на лапатиниб 1 500 mg перорално веднъж дневно (N = 148). Пациентите, които са имали обективна прогресия на заболяването след поне 4 седмици на монотерапия с лапатиниб, са били подходящи да преминат на комбинирана терапия. От 148-те пациенти, които са били на монотерапия, 77 (52%) пациенти са избрали да получат комбинирана терапия при прогресия на заболяването им.

Първичната крайна точка на проучването е била преживяемост без прогресия (PFS), а вторични крайни точки са били степен на отговор и обща преживяемост (OS). Медианата на възрастта е била 51 години и 13% са били на и над 65 години. Деведесет и четири процента (94%) са били от индоевропейската раса. Повечето пациенти в двете рамена на лечение са имали висцерално заболяване (215 [73%] пациенти общо). В допълнение 150 [50%] пациенти са били негативни за хормонални рецептори. Обобщение на крайните точки за ефикасност и данни за общата преживяемост са представени в Таблица 4. Резултати от анализ на подгрупите, базирани на предварително определен стратификационен фактор (статус по отношение на хормоналните рецептори), също са представени в Таблица 5.

Таблица 4 Данни за преживяемост без прогресия и обща преживяемост (Туверб/трастузумаб)

	Лапатиниб плюс трастузумаб (N = 148)	Само лапатиниб (N = 148)
Медиана на PFS ¹ , седмици (95% CI)	12,0 (8,1; 16,0)	8,1 (7,6; 9,0)
Съотношение на риска (95% CI)	0,73 (0,57; 0,93)	
P стойност	0,008	
Степен на отговор, % (95% CI)	10,3 (5,9; 16,4)	6,9 (3,4; 12,3)
Починали	105	113
Медиана на обща преживяемост ¹ , месеци (95% CI)	14,0 (11,9; 17,2)	9,5 (7,6; 12,0)
Съотношение на риска (95% CI)	0,74 (0,57; 0,97)	
P стойност	0,026	

PFS = преживяемост без прогресия; CI = доверителен интервал.

¹Оценки по Kaplan-Meier

Таблица 5 Обобщение на преживяемостта без прогресия (PFS) и общата преживяемост (OS) в проучвания при негативни за хормонални рецептори

	Медиана на PFS	Медиана на OS
Лап+Трас	15,4 седмици (8,4; 16,9)	17,2 месеци (13,9; 19,2)
Лап	8,2 седмици (7,4; 9,3)	8,9 месеци (6,7; 11,8)
Съотношение на риска (95% CI)	0,73 (0,52; 1,03)	0,62 (0,42; 0,90)

Комбинирано лечение с Туверб и летрозол

Туверб е изпитван в комбинация с летрозол за лечение на жени в постменопауза с хормонозависим (положителен за естрогенни рецептори и/или положителен за прогестеронови рецептори) напреднал или метастатичен рак на гърдата.

Изпитването фаза III (EGF30008) е рандомизирано, двойносляпо и плацебо-контролирано. В изпитването са участвали пациенти, които преди това не са били лекувани за метастатичното си заболяване.

В популацията, свръхекспресираща HER2, са включени само 2 пациенти, които преди това са получавали трастузумаб, 2 пациенти, които преди това са били на лечение с ароматазен инхибитор, а приблизително половината са получавали тамоксифен.

Пациентите са били рандомизирани на 2,5 mg летрозол веднъж дневно плюс 1 500 mg Туверб веднъж дневно или на летрозол с плацебо. Рандомизацията е била стратифицирана по локализацията на заболяването и по време след прекъсване на предишна адювантна антиестрогенна терапия. Статусът на HER2 рецептора е бил ретроспективно определен чрез изследване в централна лаборатория. От всички пациенти, рандомизирани за лечение, 219 са имали тумори, свръхекспресиращи HER2 рецептора, и това е била предварително определената основна популация за анализ на ефикасността. 952 пациенти са били с HER2 – отрицателни тумори, а общо 115 пациенти са имали тумори с непотвърден статус на HER2 рецептора (няма проба от тумора, няма резултат от изследването или по друга причина).

При пациенти с метастатичен рак на гърдата, свръхекспресиращ HER2, определената от изследователя преживяемост без прогресия (PFS) е била значително по-голяма с летрозол плюс Tyverb в сравнение с летрозол плюс плацебо. При HER2-отрицателната популация е нямало полза по отношение на PFS при сравнение на летрозол плюс Tyverb с летрозол плюс плацебо (вж. Таблица 6).

Таблица 6 Данни за преживяемостта без прогресия от изпитването EGF30008 (Tyverb/летрозол)

	Популация с HER2- свръхекспресия		HER2-отрицателна популация	
	N = 111	N = 108	N = 478	N = 474
	Tyverb 1 500 mg/дневно + летрозол 2,5 mg/дневно	Letrozole 2,5 mg/дневно + плацебо	Tyverb 1 500 mg/дневно + летрозол 2,5 mg/дневно	Letrozole 2,5 mg/дневно + плацебо
Медиана на PFS, седмици (95% CI)	35,4 (24,1; 39,4)	13,0 (12,0; 23,7)	59,7 (48,6; 69,7)	58,3 (47,9; 62,0)
Коефициент на риск	0,71 (0,53; 0,96)		0,90 (0,77; 1,05)	
Р-стойност	0,019		0,188	
Степен на обективен отговор (ORR)	27,9%	14,8%	32,6%	31,6%
Относителен риск	0,4 (0,2; 0,9)		0,9 (0,7; 1,3)	
Р-стойност	0,021		0,26	
Степен на клинична полза (CBR)	47,7%	28,7%	58,2%	31,6%
Относителен риск	0,4 (0,2; 0,8)		1,0 (0,7; 1,2)	
Р-стойност	0,003		0,199	
CI= доверителен интервал HER2 свръхекспресия = IHC 3+ и/или FISH положителен; HER2 отрицателен = IHC 0, 1+ или 2+ и/или FISH отрицателен Степента на клинична полза е била определена като пълен плюс частичен отговор плюс стабилно състояние на болестта за ≥6 месеца.				

Към момента на крайния анализ на PFS (с медиана на проследяване 2,64 години), данните за общата преживяемост не са били окончателни и не е имало значителна разлика между групите на лечение в HER2-положителната популация; това не се е променило при допълнително проследяване (медиана на времето за проследяване > 7,5 години; таблица 7).

Таблица 7 Резултати за обща преживяемост (OS) от изпитването EGF30008 (само в HER2-положителната популация)

	Tyverb 1 500 mg/дневно + летрозол 2,5 mg/дневно N = 111	Letrozole 2,5 mg/дневно + плацебо N = 108
Предварително планиран анализ на OS (направен по време на крайния анализ на PFS, 03 юни 2008 г.)		
Медиана на проследяване (години)	2,64	2,64
Смъртни случаи (%)	50 (45)	54 (50)
Коефициент на риск ^a (95% CI), p-стойност ^b	0,77 (0,52; 1,14); 0,185	
Краен анализ на OS (post hoc анализ, 07 август 2013 г.)		
Медиана на проследяване (години)	7,78	7,55
Смъртни случаи (%)	86 (77)	78 (72)
Коефициент на риск (95% CI), p-стойност	0,97 (0,07; 1,33); 0,848	
Медиана на стойностите от анализа по Kaplan-Meier; HR и p-стойности от Cox регресионни модели за коригиране по важни прогностични фактори.		
a. Оценка на коефициента на риск на лечението, където <1 показва по-нисък риск с летрозол 2,5 mg + лапатиниб 1 500 mg в сравнение с летрозол 2,5 mg + плацебо.		
b. P-стойност от Cox регресионен модел, стратифициращ за място на заболяване и преди адювантна терапия при скрининг.		

Сърдечна електрофизиология

Ефектът на лапатиниб върху QT интервала е оценен в единичнозаслепено, плацебо-контролирано, с една и съща последователност на приема (плацебо и активно вещество), кръстосано изпитване при пациенти с авансирани солидни тумори (EGF114271) (n=58). През 4-дневния период на лечение се прилагат три дози плацебо през интервал от 12 часа – на сутринта и вечерта на ден 1 и на сутринта на ден 2. Следват три дози лапатиниб 2000 mg, приложени по същия начин. Изследвания, включително електрокардиограми (ЕКГ) и вземане на проби за фармакокинетичен анализ, се правят на изходно ниво и в едни и същи времеви точки на ден 2 и ден 4.

В оценяваната популация (n=37) се наблюдава максимална средна $\Delta\Delta QTcF$ (90% CI) 8,75 ms (4,08, 13,42) 10 часа след приложението на третата доза лапатиниб 2000 mg. $\Delta\Delta QTcF$ превишава границата 5 ms, а горната граница на 90% CIs превишава границата 10 ms в множество времеви точки. Резултатите, получени в популацията, използвана за проучване на фармакодинамиката (n=52), са в съответствие с тези, наблюдавани в оценяваната популация (максимална $\Delta\Delta QTcF$ (90% CI) 7,91 ms (4,13, 11,68) 10 часа след приложението на третата доза лапатиниб 2000 mg).

Съществува положителна връзка между плазмената концентрация на лапатиниб и $\Delta\Delta QTcF$. Лапатиниб има максимална средна концентрация 3920 (3450-4460) ng/ml (средна геометрична/95% CI), превишавайки стойностите на средната геометрична $C_{max,ss}$ и 95% CI, наблюдавани при одобрените схеми на приложение. Допълнително повишаване на пиковата експозиция на лапатиниб може да се очаква при многократен прием на лапатиниб с храна (вж. точки 4.2 и 5.2) или при едновременен прием със силни инхибитори на CYP3A4. Когато лапатиниб се приема в комбинация със силни инхибитори на CYP3A4 може да се очаква удължаване на QTc интервала с 16,1 ms (12,6-20,3 ms), както се демонстрира от прогностичен модел (вж. точка 4.4).

Ефекти на храната върху експозицията на лапатиниб

Бионаличността, следователно и плазмените концентрации на лапатиниб се повишават от храната, в зависимост от съдържанието и времето на хранене. Приемът на лапатиниб един час след хранене, води до приблизително 2-3 пъти по-висока системна експозиция, в сравнение с прием един час преди хранене (вж. точки 4.5 и 5.2).

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Tuverb във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на карцином на гърдата (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсолютната бионаличност след перорално приложение на лапатиниб не е известна, но тя е непълна и променлива (приблизително 70% коефициент на вариабилност в AUC). Серумните концентрации се регистрират след медиана на време на задържане (lag time) 0,25 часа (в рамките на 0 до 1,5 часа). Пикови плазмени концентрации (C_{max}) на лапатиниб се достигат приблизително 4 часа след приложението му. Прилагането на дневна доза 1 250 mg осигурява средни геометрични стойности в стационарно състояние (коефициент на вариабилност) на C_{max} 2,43 (76%) $\mu\text{g/ml}$ и AUC 36,2 (79%) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$.

Системната експозиция на лапатиниб се повишава при приложение на лекарството с храна. Стойностите на AUC при лапатиниб са били приблизително 3 и 4 пъти по-високи (C_{max} приблизително 2,5 и 3 пъти по-високи) при приложение съответно с нискомаслена (5% мазнини [500 калории]) или с високомаслена храна (50% мазнини [1 000 калории]), в сравнение с приложение на гладно. Системната експозиция на лапатиниб също се повлиява от времето на приложение, във връзка с приема на храна. Средните стойности на AUC са приблизително 2 и 3 пъти по-високи, когато лапатиниб се прилага съответно 1 час след нискомаслена или високомаслена храна, в сравнение с прием 1 час преди нискомаслена закуска.

Разпределение

Лапатиниб се свързва в голяма степен (повече от 99%) с албумина и с алфа-1 киселия гликопротеин. *In vitro* проучванията показват, че лапатиниб е субстрат за транспортерите BCRP (ABCG1) и р-гликопротеин (ABCB1). В клинично значими концентрации лапатиниб е показал и *in vitro* инхибиране на ефлукса на тези транспортери, както и на транспортера на чернодробния ъптейк OATP 1B1 (стойностите на IC_{50} са били 2,3 $\mu\text{g/ml}$). Не е изяснена клиничната значимост на тези ефекти върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти или върху фармакологичната активност на други противотуморни лекарствени продукти.

Биотрансформация

Лапатиниб претърпява екстензивен метаболизъм, главно чрез CYP3A4 и CYP3A5 и в много малка степен чрез CYP2C19 и CYP2C8, до различни окислени метаболити, като никой от тях не съставлява повече от 14% от дозата, възстановена във фецеса или 10% от плазмената концентрация на лапатиниб.

В клинично значими концентрации лапатиниб инхибира *in vitro* CYP3A (Ki 0,6 до 2,3 µg/ml) и CYP2C8 (0,3 µg/ml). Лапатиниб не инхибира значимо следните ензими в човешките чернодробни микрозомни: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6 или UGT (стойностите на IC₅₀ *in vitro* са били по-високи или равни на 6,9 µg/ml).

Елиминиране

Полуживотът на лапатиниб, измерен след приложение на единични дози, се удължава с повишаване на дозата. Ежедневното прилагане на лапатиниб, обаче, води до постигане на стационарно състояние за 6 до 7 дни, което показва 24 часа ефективен полуживот. Лапатиниб се елиминира главно чрез метаболизиране чрез CYP3A4/5. Билиарната екскреция може също да участва в елиминирането. Основният път на екскреция на лапатиниб и метаболитите му е с фецеса. Възстановяването на непроменен лапатиниб във фецеса е 27% (медиана; диапазон от 3 до 67%) от перорално приетата доза. По-малко от 2% от перорално приложената доза (под формата на лапатиниб и негови метаболити) се екскретира в урината.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на лапатиниб не е проучвана специално при пациенти с бъбречно увреждане или при пациенти на хемодиализа. Наличните данни предполагат, че не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на лапатиниб е проучена при пациенти с умерено (n = 8) или тежко (n = 4) чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh съответно 7-9, или повече от 9) и при 8 здрави контроли. Системната експозиция (AUC) на лапатиниб след приложение на еднократна доза 100 mg се е повишила съответно с приблизително 56% и 85% при пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане. Лапатиниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Лапатиниб е изпитван при бременни плъхове и зайци в перорални дози 30, 60 и 120 mg/kg/дневно. Не са наблюдавани тератогенни ефекти; обаче при доза ≥ 60 mg/kg/дневно (4 пъти повече от очакваната клинична експозиция при хора) при плъховете са наблюдавани леки аномалии (левоатриална умбиликална артерия, шийно ребро и преждевременна осификация). При зайци лапатиниб е свързан с токсичност за майката при дози 60 и 120 mg/kg/дневно (съответно 8% и 23% от очакваната клинична експозиция при хора) и аборти при доза 120 mg/kg/дневно. При доза ≥ 60 mg/kg/дневно са наблюдавани намалено фетално тегло и незначителни скелетни вариации. При проучване за пре- и постнаталното развитие при плъхове е наблюдавано намаляване на преживяемостта при новородените във времето между раждането и 21-вия ден при дози 60 mg/kg/дневно или по-високи (5 пъти очакваната клинична експозиция при хора). Най-високата доза без ефект в това проучване е била 20 mg/kg/дневно.

В проучвания за карциногенност с перорално приложение на лапатиниб са наблюдавани тежки кожни лезии при най-високите изпитвани дози, които водят до експозиция, основана на AUC, до 2 пъти повече при мишки и плъхове от мъжки пол и до 15 пъти повече при плъхове от женски пол в сравнение с тази при хора, получавали 1 250 mg лапатиниб веднъж дневно. Няма данни за карциногенност при мишки. При плъхове честотата на доброкачествен хемангиом на мезентериалните лимфни възли е по-висока при някои групи в сравнение с успоредните контроли. Наблюдавано е също увеличаване на случаите на бъбречен инфаркт и папиларна некроза при плъхове от женски пол при експозиции 7 и 10 пъти повече в сравнение с тези при хора, получавали 1 250 mg лапатиниб веднъж дневно. Не е установена значимостта на тези находки при хора.

При мъжки и женски плъхове не са наблюдавани ефекти върху функцията на половите жлези, чифтосването и фертилитета при дози до 120 mg/kg/дневно (женски индивиди) и до 180 mg/kg/дневно (мъжки индивиди) (съответно 8 и 3 пъти очакваната клинична експозиция при хора). Ефектът върху фертилитета при хора не е известен.

Лапатиниб не е показал кластогенна и мутагенна активност в батерия от тестове, включително тест за хромозомни аберации при китайски хамстер, теста на Ames, тест за хромозомни аберации в човешки лимфоцити и *in vivo* тест за хромозомни аберации в костномозъчни клетки от плъх.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Повидон (K30)
Натриев нишестен гликолат (Тип А)
Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Макрогол (400)
Полисорбат 80
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Блистери

2 години

Бутилки

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Туверб се предлага в блистери или в бутилки.

Блистери

Дозировка при комбинирано лечение с Туверб/капецитабин

Всяка опаковка Туверб съдържа 70 филмирани таблетки в блистери от фолио (полиамид/алуминий/поливинилхлорид/алуминий) по 10 таблетки. Всеки блистер има перфорация по средата, която позволява разделянето му на две дневни дози по 5 таблетки.

Групови опаковки, които съдържат 140 (2 опаковки по 70) филмирани таблетки.

Дозировка при комбинирано лечение с Туверб / ароматазен инхибитор

Всяка опаковка Туверб съдържа 84 филмирани таблетки в блистери от фолио (полиамид/алуминий/поливинилхлорид/алуминий) по 12 таблетки. Всеки блистер има перфорация по средата, която позволява разделянето му на две в дневни дози по 6 таблетки.

Бутилки

Туверб се предлага и в бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова капачка, защитена от деца, съдържащи 70, 84, 105 или 140 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/440/001-007

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 10 юни 2008 г.

Дата на последно подновяване: 19 септември 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Glaxo Wellcome S.A.
Avenida de Extremadura 3
09400 Aranda de Duero
Burgos
Испания

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Испания

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (14-ДНЕВНА, ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Туverb 250 mg филмирани таблетки
лапатиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа лапатиниб дитозилат монохидрат, еквивалентен на 250 mg лапатиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

70 филмирани таблетки

84 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/440/001 70 таблетки
EU/1/07/440/003 84 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

tyverb 250 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (28-ДНЕВНА, ГРУПОВА ОПАКОВКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Туverb 250 mg филмирани таблетки
лапатиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа лапатиниб дитозилат монохидрат, еквивалентен на 250 mg лапатиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

140 филмирани таблетки
Групова опаковка: 140 (2 опаковки по 70) филмирани таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/440/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

tyverb 250 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (14-ДНЕВНА ОПАКОВКА, ЧАСТ ОТ 28-ДНЕВНА ГРУПОВА ОПАКОВКА без blue box)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Туverb 250 mg филмирани таблетки
лапатиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа лапатиниб дитозилат монохидрат, еквивалентен на 250 mg лапатиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

70 филмирани таблетки

Компонентите на груповата опаковка не могат да се продават отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/440/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

tyverb 250 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Туverb 250 mg таблетки
лапатиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ОЗНАЧЕНИЯ НА КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tuverb 250 mg филмирани таблетки
лапатиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа лапатиниб дитозилат монохидрат, еквивалентен на 250 mg лапатиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

70 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
105 филмирани таблетки
140 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/440/004	70 таблетки
EU/1/07/440/005	140 таблетки
EU/1/07/440/006	84 таблетки
EU/1/07/440/007	105 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

tyverb 250 mg [само сгъваемата кутия]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

[само сгъваемата кутия]

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

[само сгъваемата кутия]

PC
SN
NN

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Tyverb 250 mg филмирани таблетки лапатиниб (lapatinib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Tyverb и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tyverb
3. Как да приемате Tyverb
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tyverb
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Tyverb и за какво се използва

Tyverb се използва за лечение на някои видове рак на гърдата (свърхекспресиращи HER2), които са се разпространили извън първоначалния тумор или в други органи (*напреднал* или *метастатичен* рак на гърдата). Той може да забави или да спре растежа на раковите клетки или да ги унищожи.

Tyverb се предписва за прием в комбинация с друго противораково лекарство.

Tyverb се предписва в **комбинация с капецитабин** при пациенти, които преди това са били на лечение за напреднал или метастатичен рак на гърдата. Това предишно лечение за метастатичен рак на гърдата трябва да е включвало трастузумаб.

Tyverb се предписва в **комбинация с трастузумаб** при пациенти, които имат негативен за хормонални рецептори метастатичен рак на гърдата, и преди това са били на друго лечение за напреднал или метастатичен рак на гърдата.

Tyverb се предписва в **комбинация с ароматазен инхибитор** при пациенти с хормонозависим метастатичен рак на гърдата (рак на гърдата, който е по-вероятно да се разрасне в присъствието на хормони), които за момента не са подходящи за химиотерапия.

Информация за тези лекарства се съдържа в отделни листовки. **Обърнете се към Вашия лекар за повече информация относно тези други лекарства.**

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tyverb

Не приемайте Tyverb

- ако сте алергични към лапатиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Обърнете специално внимание при употребата на Tyverb

Вашият лекар ще проведе изследвания, за да установи дали сърцето Ви работи правилно преди и по време на лечението с Tyverb.

Уведомете Вашия лекар, ако имате проблеми със сърцето, преди да започнете да приемате Tyverb.

Преди да започнете да приемате Tyverb Вашият лекар трябва също да знае:

- ако имате белодробно заболяване
- ако имате възпаление на белия дроб
- ако имате проблеми с **черния дроб**
- ако имате проблеми с **бъбреците**
- ако имате диария (вижте точка 4).

Преди и по време на лечението с Tyverb **Вашият лекар ще прави изследвания, за да провери дали черният Ви дроб функционира правилно.**

Уведомете Вашия лекар, ако нещо от посоченото по-горе се отнася за Вас.

Сериозни кожни реакции

Сериозни кожни реакции са наблюдавани при употребата на Tyverb. Симптомите могат да включват кожен обрив, мехури и белене на кожата.

Уведомете Вашия лекар възможно най-скоро, ако получите някой от тези симптоми.

Други лекарства и Tyverb

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва билкови лекарства и други лекарства, отпускани без рецепта.

Особено важно е да информирате Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте получавали някои от посочените по-долу лекарства. Някои лекарства могат да повлияят начина, по който действа Туверб или Туверб може да окаже влияние на действието на други лекарства. Такива са някои от лекарствата в следните групи:

- жълт кантарион – билков екстракт, който се използва за лечение на **депресия**
- еритромицин, кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, рифабутин, рифампицин, телитромицин – лекарства, които се използват за лечение на **инфекции**
- циклоспорин – лекарство, което се използва за **потискане на имунната система**, например след трансплантации на органи
- ритонавир, саквинавир – лекарства, които се използват за лечение на **ХИВ**
- фенитоин, карбамазепин – лекарства, които се използват за лечение на **гърчове**
- цизаприд – лекарство, което се използва за лечение на някои проблеми от страна на **храносмилателната система**
- пимозид – лекарство, което се използва за лечение на някои **проблеми, свързани с психичното здраве**
- хинидин, дигоксин – лекарства, които се използват за лечение на някои **сърдечни проблеми**
- репаглинид – лекарство, което се използва за лечение на **диабет**
- верапамил – лекарство, което се използва за лечение на **високо кръвно налягане или сърдечни проблеми (стенокардия)**
- нефазодон – лекарство, което се използва за лечение на **депресия**
- топотекан, паклитаксел, иринотекан, доцетаксел – лекарства, които се използват за лечение на някои видове **рак**
- росувастатин – лекарство, което се използва за лечение при **висок холестерол**
- лекарства, които намаляват стомашната киселинност (които се използват за лечение на **стомашна язва или диспепсия**).

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали някое от тези лекарства.

Вашият лекар ще прегледа лекарствата, които приемате в момента, за да е сигурен, че не приемате нещо, което е несъвместимо с Туверб. Вашият лекар ще Ви каже, ако съществува алтернативно лекарство.

Туверб с храна и напитки

Не пийте сок от грейпфрут по време на лечение с Туверб. Сокът от грейпфрут може да повлияе на начина на действие на лекарството.

Бременност и кърмене

Ефектът на Туверб по време на бременност не е известен. Не трябва да приемате Туверб, ако сте бременна, освен ако Вашият лекар не го препоръча специално.

- **Ако сте бременна** или планирате да забременеете, **информирайте Вашия лекар.**
- **Използвайте надежден метод за контрацепция**, за да избегнете забременяване, докато приемате Туверб и в продължение на поне 5 дни след приема на последната доза.
- **Ако забременеете по време на лечение с Туверб, информирайте Вашия лекар.**

Не е известно дали Туверб преминава в кърмата. Не кърмете, докато приемате Туверб и в продължение на поне 5 дни след приема на последната доза.

- **Ако кърмите** или планирате да кърмите, **информирайте Вашия лекар.**

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Туверб, ако имате някакви съмнения.

Шофиране и работа с машини

Отговорността да решите дали сте способни да шофирате моторно превозно средство или да извършвате други дейности, които изискват повишена концентрация е Ваша. Поради възможните нежелани реакции на Туверб, може да се засегне способността Ви за шофиране и работа с машини. Тези реакции са описани в точка 4 „Възможни нежелани реакции”.

Туверб съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Туверб

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще прецени подходящата доза Туверб в зависимост от вида на рака на гърдата, който се лекува.

Ако Ви е предписан Туверб в **комбинация с капецитабин**, обичайната доза е **5 таблетки Туверб дневно**, като единична доза.

Ако Ви е предписан Туверб в **комбинация с трастузумаб**, обичайната доза е **4 таблетки Туверб дневно**, като единична доза.

Ако Ви е предписан Туверб в **комбинация с ароматазен инхибитор**, обичайната доза е **6 таблетки Туверб дневно**, като единична доза.

Приемайте предписаната доза всеки ден толкова дълго, колкото Ви каже Вашият лекар.

Вашият лекар ще Ви уведоми за дозата на Вашето друго противораково лекарство и как да го приемате.

Прием на таблетките

- **Таблетките трябва да се гълтат цели с вода**, една след друга, по едно и също време всеки ден.
- **Приемайте Туверб най-малко един час преди хранене или най-малко един час след хранене.** Приемайте Туверб по едно и също време по отношение на храната всеки ден - например, можете винаги да приемате таблетките един час преди закуска.

Докато приемате Туверб

- В зависимост от нежеланите реакции, които получите, Вашият лекар може да Ви препоръча намаляване на дозата или временно прекъсване на лечението.
- Преди и по време на лечението с Туверб Вашият лекар ще Ви прави също изследвания, за да провери функцията на сърцето и черния Ви дроб.

Ако сте приели повече от необходимата доза Туверб

Незабавно се обърнете към лекар или фармацевт. При възможност им покажете опаковката.

Ако сте пропуснали да приемете Tuverb

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Просто приемете следващата доза в определеното време.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Тежка алергична реакция е рядка нежелана реакция (може да засегне до 1 на 1 000 души) и може да се развие бързо.

Симптомите могат да включват:

- кожен обрив (включително сърбящ, надигнат обрив)
- необичайно хрипене или затруднение в дишането
- подути клепачи, устни или език
- болки в мускулите или ставите
- колапс или краткотрайна загуба на съзнание.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако получите някой от тези симптоми. Не приемайте повече таблетки.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- диария (която може да доведе до обезводняване и до по-тежки усложнения).
Информирайте Вашия лекар незабавно при първия признак на диария (редки изпражнения), тъй като е важно тя да бъде лекувана веднага. Незабавно уведомете Вашия лекар и ако диарията Ви се влоши. В края на точка 4 има повече съвети за намаляване на риска от диария.
- обрив, суха кожа, сърбеж.
Информирайте Вашия лекар, ако получите кожен обрив. В края на точка 4 има повече съвети за намаляване на риска от кожен обрив.

Други много чести нежелани реакции

- загуба на апетит
- гадене
- повръщане
- уморяемост, чувство за слабост
- нарушено храносмилане
- запек
- възпаление на устата/язви в устата
- стомашна болка
- проблеми със съня
- болка в гърба
- болка в ръцете и стъпалата
- болка в ставите или гърба
- кожна реакция на дланите и стъпалата (включваща мравучкане, изтръпване, болка, подуване или зачервяване)
- кашлица, задух
- главоболие
- кървене от носа
- горещи вълни
- необичаен косопад или изтъняване на косата.

Информирайте Вашия лекар, ако някоя от тези нежелани реакции стане тежка или обезпокоителна.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- ефект върху дейността на сърцето Ви

В повечето случаи ефектът върху сърцето Ви няма да има симптоми. Ако все пак получите симптоми, свързани с тази нежелана реакция, те най-вероятно ще включват неправилен сърдечен ритъм и задух.

- чернодробни проблеми, които могат да причинят сърбеж, пожълтяване на очите или кожата (*жълтеница*), потъмняване на урината, болка или дискомфорт в горната дясна област на стомаха
- нарушения на ноктите - като например лека инфекция и подуване на кожичките на ноктите
- кожни фисури (дълбоки пукнатини по кожата или подсичане на кожата).

Информирайте Вашия лекар, ако получите някой от тези симптоми.

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- предизвикано от лечението възпаление на белите дробове, което може да доведе до задух или кашлица.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако получите някой от тези симптоми.

Други нечести нежелани реакции включват:

- резултати от кръвни изследвания, които показват промени в чернодробната функция (обикновено леки и временни).

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- тежки алергични реакции (*вижте началото на точка 4*)

Честотата на някои нежелани реакции е неизвестна (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- неправилен сърдечен ритъм (промяна в електрическата активност на сърцето)
- тежка кожна реакция, която може да включва: обрив, зачервяване на кожата, образуване на мехури по устните, очите или устата, белене на кожата, висока температура или някаква комбинация от тези симптоми
- белодробна артериална хипертония (повишено кръвно налягане в артериите, които кръвоснабдяват белите дробове).

Ако получите други нежелани реакции

Уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции.

Намаляване на риска от диария и кожен обрив

Туверб може да причини тежка диария

Ако получите диария, докато приемате Туверб:

- приемайте много течности (8 до 10 чаши дневно), като вода, напитки за спортисти или други течности с минимум добавки
- хранете се с нискомаслени, богати на протеини храни вместо с мазни и пикантни храни
- яжте зеленчуците сготвени, а не сурови, и махайте корите на плодовете, преди да ги консумирате
- избягвайте мляко и млечни продукти (включително сладолед)
- избягвайте билкови добавки (някои могат да причинят диария).

Уведомете Вашия лекар, ако диарията Ви продължава.

Туверб може да причини кожен обрив

Вашият лекар ще преглежда кожата Ви преди и по време на лечение.

Как да се грижите за чувствителна кожа:

- измивайте се с почистващ препарат, който не съдържа сапун
- използвайте хипоалергична козметика, която не съдържа аромати
- използвайте слънцезащитни кремове (слънцезащитен фактор 30 или по-висок).

Уведомете Вашия лекар, ако получите кожен обрив.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Туверб

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера или бутилката и картонената опаковка.

Да не се съхранява над 30°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Tuverb

- Активно вещество в Tuverb: лапатиниб. Всяка филмирана таблетка съдържа лапатиниб дитозилат монохидрат, еквивалентен на 250 mg лапатиниб.
- Други съставки: микрокристална целулоза, повидон (K30), натриев нишестен гликолат (Тип А), магнезиев стеарат, хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол (400), полисорбат 80, жълт железен оксид (E172) и червен железен оксид (E172).

Как изглежда Tuverb и какво съдържа опаковката

Tuverb филмирани таблетки представляват овални, двойноизпъкнали, жълти филмирани таблетки, означени с "GS XJG" от едната страна.

Tuverb се предлага в блистери или в бутилки.

Блистери

Всяка опаковка Tuverb съдържа 70 или 84 таблетки в блистери от алуминиево фолио, като във всеки блистер има по 10 или 12 таблетки. Всеки блистер има перфорация по средата и може да се раздели на два блистера с 5 или 6 таблетки във всеки, в зависимост от опаковката.

Tuverb се предлага също така и в групови опаковки, които съдържат 140 таблетки, състоящи се от 2 опаковки, всяка от които съдържа 70 таблетки.

Бутилки

Tuverb се предлага и в пластмасови бутилки, съдържащи 70, 84, 105 или 140 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

Производител

Glaxo Wellcome S.A.
Avenida de Extremadura 3
09400 Aranda de Duero
Burgos
Испания

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Испания

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Тél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.

Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB

Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics

Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited

Tel: +44 1276 698370

Дата на последно преразглеждане на листовката

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>