

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tyverb 250 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää lapatinibidosylaattimonohydraattia määrän, joka vastaa 250 mg:aa lapatinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Soikea, kaksoiskupera, keltainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on teksti ”GS XJG”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tyverb on tarkoitettu rintasyövän hoitoon aikuisille potilaille, joilla on HER2 (ErbB2):ta yli-ilmentävä kasvain:

- kapesitabiiniin yhdistettynä edenneen tai metastasoineen rintasyövän hoitoon. Taudin tulee olla etenevässä vaiheessa aiemman antrasykliinia, taksaania ja trastutsumabia sisältävän hoidon jälkeen. Trastutsumabihoito tulee olla annettu metastoittisen taudin hoidoksi.(ks. kohta 5.1).
- trastutsumabiin yhdistettynä potilailla, joilla on hormonireseptorinegatiivinen metastasoitunut tauti, joka on edennyt aikaisemmassa/aikaisemmissa solunsalpaajaan yhdistetyissä trastutsumabihoidossa/hoidoissa (Ks. Kohta 5.1).
- aromataasi-inhibiittoriin yhdistettynä postmenopausaalisilla naisilla, joilla on hormonireseptoriposiitiivinen metastasoitunut tauti ja joille ei suunnitella solunsalpaajahoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Ainoastaan syöpälääkkeiden antoon perehtyneen lääkärin tulisi aloittaa Tyverb-hoito.

HER2 (ErbB2):ta yli-ilmentävät kasvaimet määritetään immunohistokemiallisen värjäystuloksen (IHC3+ tai IHC2+) ja geenimonistuksen tai pelkän geenimonistuksen perusteella. HER2-status tulisi määrittää käyttäen tarkkaa ja validoitua menetelmää.

Annostus

Tyverb/kapesitabiini yhdistelmähoito

Suosittelava Tyverb-annos on 1250 mg (viisi tablettia) kerran vuorokaudessa jatkuvana hoitona.

Kapesitabiinin suositeltu annos on 2000 mg/m²/vrk, ja se otetaan kahtena annoksena 12 tunnin välein 21-päiväisen hoitajakson 1.–14. päivänä (ks. kohta 5.1). Kapesitabiini tulisi ottaa aterian yhteydessä tai 30 minuutin kuluessa ateriasta. Kapesitabiinia koskevat tiedot tulee tarkistaa kapesitabiinin täydellisestä valmisteyhteenvedosta.

Tyverb/trastutsumabi yhdistelmähoito

Suosittelava Tyverb-annos on 1000 mg (neljä tablettia) kerran vuorokaudessa jatkuvana hoitona.

Suosittelu trastutsumabin aloitusannos on 4 mg/kg annettuna laskimoon (iv). Tätä seuraa kerran viikossa annettava 2 mg/kg annos (iv) (ks. Kohta 5.1). Trastutsumabia koskevat tiedot tulee tarkistaa trastutsumabin täydellisestä valmisteyhteenvedosta.

Tyverb/aromataasi-inhibiittori yhdistelmähoito

Suosittelava Tyverb-annos on 1500 mg (kuusi tablettia) kerran vuorokaudessa jatkuvana hoitona.

Samanaikaisesti annettavan aromataasi-inhibiittorin täydellisestä valmisteyhteenvedosta on tarkistettava lääkevalmisteen annostus.

Annoksen lykkääminen ja annoksen pienentäminen

Sydäntapahtumat

Tyverb-hoito on lopetettava, jos potilaalla on vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pienenemiseen liittyviä oireita, joiden vaikeusaste on vähintään 3 NCI CTCAE-luokituksen (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) mukaan, tai jos LVEF laskee laitoskohtaisen normaalialueen alapuolelle (ks. Kohta 4.4). Tyverb-in käyttö voidaan aloittaa uudelleen pienempää annosta käyttäen (750 mg/vrk trastutsumabiin yhdistettynä, 1000 mg/vrk kapesitabiiniin yhdistettynä tai 1250 mg/vrk aromataasi-inhibiittoriin yhdistettynä) vähintään kahden viikon tauon jälkeen, jos LVEF palautuu normaaliksi eikä potilaalla esiinny oireita.

Interstitiaalinen keuhkosairaus/pneumoniitti

Tyverb-hoito on lopetettava, jos potilaalla esiintyy keuhko-oireita, joiden NCI CTCAE -luokituksen mukainen vaikeusaste on vähintään 3 (ks. kohta 4.4).

Ripuli

Tyverb-hoito on keskeytettävä potilailla, joille ilmaantuu NCI CTCAE luokan 3 ripuli. Hoito on myös keskeytettävä, jos ripuli on luokkaa 1 tai 2 ja siihen liittyy komplikaatioita (kohtalaiset tai vaikeat vatsan kouristukset, pahoinvointi tai oksentelu, joka vastaa NCI CTCAE luokkaa 2 tai on sitäkin voimakkaampi, huonontunut toimintakyky, kuume, sepsis, neutropenia, selvä verenvuoto tai dehydraatio) (ks. Kohdat 4.4 ja 4.8). Tyverb-hoito voidaan aloittaa uudestaan matalammalla annoksella (vähennys 1000 mg/päiväannoksesta 750 mg/päiväannokseen tai vähennys 1250 mg/päiväannoksesta 1000 mg/päiväannokseen tai vähennys 1500 mg/päiväannoksesta 1250 mg/päiväannokseen), kun ripuli on helpottanut luokkaan 1 tai on sitäkin lievempi. Tyverb-hoito tulee lopettaa pysyvästi, jos ripuli on NCI CTCAE luokkaa 4.

Muut toksisuudet

Tyverb-hoito voi olla tarpeen lopettaa tai keskeyttää, jos potilaalla on toksisuusoireita, joiden vaikeusaste on vähintään 2 NCI CTCAE-luokituksen (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events -luokituksen) mukaan. Kun oireiden vaikeusaste laskee tasolle 1 tai sen alle, hoito voidaan aloittaa uudelleen joko annoksella 1000 mg/vrk trastutsumabiin yhdistettynä, 1250 mg/vrk kapesitabiiniin yhdistettynä tai annoksella 1500 mg/vrk aromataasi-inhibiittoriin yhdistettynä. Jos toksisuusoireita ilmenee uudelleen, Tyverb-hoito on aloitettava uudelleen pienemmällä annoksella (750 mg/vrk trastutsumabiin yhdistettynä, 1000 mg/vrk kapesitabiiniin yhdistettynä tai 1250 mg/vrk aromataasi-inhibiittoriin yhdistettynä).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse säätää, jos potilaalla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, koska Tyverb-in käytöstä ei ole kokemusta tässä potilasryhmässä (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Tyverb-hoito tulee lopettaa pysyvästi potilailla, joille ilmaantuu vakavia maksaan toimintaan liittyviä muutoksia. (ks. Kohta 4.4).

Tyverb-in käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, koska lääkeainealtistus on tällöin tavanomaista suurempi. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole riittävästi tietoa, jotta voitaisiin antaa suosituksia annoksen säätämisestä (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät

Tietoja Tyverb-in/kapesitabiinin ja Tyverb-in/trastutsumabin käytöstä 65 vuotta täyttäneiden potilaiden hoidossa on vähän.

Tyverb-in ja letrotsolin yhdistelmähoitoa arvioivassa faasi III kliinisessä tutkimuksessa hormonireseptoriposiitivisista rintasyöpäpotilaista 44% oli 65 vuotta täyttäneitä. ("Intent to treat population" oli tutkimuksessa N=642). Yhdistelmähoidon tehossa ja turvallisuudessa ei yleisesti ottaen ollut eroja 65 vuotta täyttäneiden ja nuorempien potilaiden välillä.

Pediatriset potilaat

Tyverb-in turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Vuorokausiannosta ei saa jakaa osiin. Tyverb tulee ottaa vähintään tunti ennen ruokailua tai vähintään tunti ruokailun jälkeen. Potilaskohtaista annosvaihtelua voidaan vähentää ottamalla Tyverb aina samaan aikaan ruokailun suhteen, esim. ottamalla tabletit aina tunti ennen ateriaa (ks. imeytymistä koskevat tiedot, kohdat 4.5 ja 5.2).

Unohtuneita annoksia ei pidä ottaa myöhemmin, vaan annostusta on jatkettava seuraavalla suunnitellulla päiväannoksella (ks. kohta 4.9).

Samanaikaisesti annettavan lääkevalmisteen täydellisestä valmisteyhteenvedosta on tarkistettava lääkevalmisteen viimeisin annostusta koskeva tieto, mukaan lukien annoksen pienentäminen, sekä vasta-aiheet ja turvallisuustieto.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tyverbini ja samanaikaisen solusalpaajahoidon teho on osoittautunut huonommaksi kuin trastutsumabini ja samanaikaisen solusalpaajahoidon teho.

Sydäntoksisuus

Lapatinibi on yhdistetty vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pienenemiseen (ks. kohta 4.8). Lapatinibia ei ole tutkittu oireista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Tyverbini käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on jokin sairaus, joka voi heikentää vasemman kammion toimintaa (mukaan lukien mahdollisesti kardiotoksisten lääkeaineiden samanaikainen anto). Sydämen toiminta, mukaan lukien LVEF:n määrittäminen on tehtävä aina ennen Tyverbini-hoidon aloittamista, jotta voidaan varmistaa, että LVEF:n lähtöarvo on laitoskohtaisella normaalialueella. LVEF:n seuranta on jatkettava Tyverbini-hoidon aikana, jotta voidaan varmistaa, ettei LVEF laske hyväksytyt tason alapuolelle (ks. Kohta 4.2). Joissakin tapauksissa LVEF:n pieneneminen saattaa olla vaikea ja johtaa sydämen vajaatoimintaan. Kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu, mutta kuoleman syy-yhteys on epävarma. Lapatinibin kliinisen tutkimusohjelman aikana suoritetuissa tutkimuksissa raportoitiin sydäntapahtumia, mukaan lukien LVEF:n pienenemistä, noin 1%:lla potilaista. Oireista LVEF:n pienenemistä havaittiin noin 0,3%:lla lapatinibia saaneista potilaista. Keskeisessä tutkimuksessa sydäntapahtumien ilmaantuvuus, LVEF pieneneminen mukaan lukien, oli kuitenkin korkeampi (7%), kun lapatinibi annettiin yhdessä trastutsumabini kanssa metastaattisen taudin hoidoksi, verrattuna pelkkään lapatinibihoitoon (2%). Tässä tutkimuksessa havaitut sydäntapahtumat olivat luonteeltaan ja voimakkuudeltaan verrattavissa aikaisemmin lapatinibilla nähtyihin tapahtumiin.

QT_c-välin osoitettiin pitenevän pitoisuuksista riippuvaisesti, kun asiaa tutkittiin sitä varten suunnitellussa lumekontrolloidussa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, jonka potilailla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Tyverbiniä potilaille, joilla on QT_c-ajan pidentymiseen vaikuttavia tekijöitä (mukaan lukien hypokalemia, hypomagnesemia, synnynnäinen pitkä QT-oireyhtymä), QT-ajan pidentymistä aiheuttavien lääkeaineiden samanaikainen anto tai lapatinibialtistusta suurentavissa olosuhteissa, kuten voimakkaan CYP3A4:n estäjän samanaikainen käyttö. Hypokalemia tai hypomagnesemia tulee korjata ennen hoitoa. QT-aika on määritettävä EKG:llä ennen Tyverbini-hoidon aloittamista ja 1–2 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. EKG-tutkimusta on harkittava myös silloin, kun se on kliinisesti aiheellista, esim. sellaisen samanaikaisen hoidon aloittamisen jälkeen, joka voi vaikuttaa QT-aikaan tai jolla voi olla yhteisvaikutuksia lapatinibin kanssa.

Interstitiaalinen keuhkosairaus ja pneumoniitti

Lapatinibi on yhdistetty raportoituihin keuhkotoksisuustapauksiin, joita ovat olleet muun muassa interstitiaalinen keuhkosairaus ja pneumoniitti (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava keuhkotoksisuuteen viittaavien oireiden varalta (hengenhädistys, yskä, kuume) ja hoito tulee keskeyttää potilailla, joille ilmaantuu oireita, jotka ovat NCI CTCAE-asteikolla tasolla 3 tai enemmän. Keuhkotoksisuus voi olla vaikea ja saattaa johtaa hengityksen vajaatoimintaan. Kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu, mutta kuoleman syy-yhteys on epävarma.

Maksatoksisuus

Maksatoksisuutta on esiintynyt Tyverbin käytön yhteydessä. Maksatoksisuus voi harvoin johtaa kuolemaan. Maksatoksisuutta saattaa esiintyä päivien, viikkojen tai useiden kuukausien kuluttua hoidon aloituksesta. Hoitoa aloittaessa potilaille on kerrottava maksatoksisuuden mahdollisuudesta. Maksan toimintakokeet (transaminaasit, bilirubiini ja alkalinen fosfataasi) tulee tarkistaa ennen hoidon aloittamista ja kuukausittain tämän jälkeen tai kliinisen tilanteen mukaan. Tyverbin annostelu tulee lopettaa pysyvästi, jos muutokset maksan toiminnassa ovat vakavia. Tyverbin liittyvän maksatoksisuuden riski on suurentunut HLA alleeleja, DQA1*02:01 ja DRB1*07:01, kantavilla potilailla. Tyverbin laajassa satunnaistetussa kliinisessä monoterapiatutkimuksessa (n=1194) vakavan maksavaurion kumulatiivinen frekvenssi (ALAT>5 kertaa normaalin ylärajan, NCI CTCAE aste 3) oli yhden vuoden hoidon jälkeen kaiken kaikkiaan 2,8%. DQA1*02:01 ja DRB1*07:01 alleelien kantajien kumulatiivinen frekvenssi oli 10,3% ja ei-kantajien 0,5%. HLA riskialleelien esiintyminen on yleistä (15–25%) kaukaasialaisilla, aasialaisilla, afrikkalaisilla ja latinalaisamerikkalaisilla, mutta matalampi (1%) japanilaisilla.

Varovaisuutta on noudatettava, jos Tyverbiä määrätään potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. Kohdat 4.2 ja 5.2).

Varovaisuutta on noudatettava, jos Tyverbiä määrätään potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. Kohdat 4.2 ja 5.2).

Ripuli

Tyverb-hoidon yhteydessä on esiintynyt ripulia, myös vaikeaa ripulia (ks. kohta 4.8). Ripuli voi olla potentiaalisesti henkeä uhkaava, jos siihen liittyy dehydraatiota, munuaisten toimintahäiriöitä, neutropeniaa ja/tai elektrolyyttitasapainohäiriöitä. Kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu. Ripuli ilmaantuu yleensä Tyverb-hoidon alkuvaiheessa. Noin puolella ripulia saaneista potilaista, ripulia ilmaantui ensimmäisen kerran 6 päivän sisällä hoidon aloittamisesta. Ripuli kestää yleensä 4-5 päivää. Tyverbin aiheuttama ripuli on yleensä lievää luokkaa. Vaikeaa NCI CTCAE luokan 3 ripulia on esiintynyt <10%:lla ja luokan 4 ripulia <1%:lla potilaista. Hoitoa aloittaessa potilaan suolen toiminta ja muut mahdolliset oireet (esim. kuume, kouristuksiin liittyvä kipu, pahoinvointi, oksentelu, huimaus ja jano) tulee selvittää, jotta muutokset hoidon aikana ja mahdolliset suuren ripuliriskin potilaat voidaan tunnistaa. Potilaita on kehoitettava raportoimaan viipymättä suolen toiminnan muutoksista. Potentiaalisesti vaikeassa ripulissa neutrofiiliarvojen ja kehon lämpötilan seuranta on harkittava. Aktiivinen hoito ripulilääkkeillä on tärkeää ripulin ennaltaehkäisyssä. Vaikeat ripulitapaukset voivat vaatia suun kautta tai laskimoon annettavaa elektrolyytti- ja nestehoitoa, antibioottien kuten fluorokinolonien käyttöä (erityisesti jos ripuli kestää yli 24 tuntia, jos esiintyy kuumetta tai 3 tai 4 asteen neutropeniaa) ja Tyverb-hoidon keskeyttämistä tai lopettamista (ks. kohta 4.2 – annoksen lykkääminen ja pienentäminen – ripuli).

Vaikeat ihoreaktiot

Vakavia ihoreaktioita on raportoitu Tyverbillä. Tyverb-hoito on lopetettava, jos epäillään erythema multiformea tai henkeä uhkaavia reaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä (toisin sanoen pahenevaa ihottumaa, johon usein liittyy rakkuloita tai limakalvomuutoksia).

Samanaikainen hoito CYP3A4-induktoreilla tai –estäjillä

Samanaikaista hoitoa CYP3A4-induktoreilla tulisi välttää, koska se voi johtaa lapatinibialtistuksen pienenemiseen (ks. kohta 4.5).

Samanaikaista hoitoa voimakkailla CYP3A4-estäjillä tulisi välttää, koska se voi johtaa lapatinibialtistuksen suurenemiseen (ks. kohta 4.5).

Greippimehun nauttimista on vältettävä Tyverb-hoidon aikana (ks. kohta 4.5).

Tyverbin samanaikaista antamista sellaisten suun kautta annosteltavien lääkkeiden kanssa, joilla on kapea terapeutinen ikkuna ja jotka ovat CYP3A4:n ja/tai CYP2C8:n substraatteja, on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Lapatinibia ei tule antaa samanaikaisesti sellaisten aineiden kanssa, jotka nostavat mahanesteen pH:ta, sillä lapatinibin liukeneminen ja imeytyminen saattaa vähentyä (ks. Kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutukset lapatinibiin

Lapatinibi metaboloituu pääasiassa CYP3A:n vaikutuksesta (ks. kohta 5.2).

Kun voimakasta CYP3A4-estäjää, ketokonatsolia, annettiin terveille vapaaehtoisille 200 mg kahdesti vuorokaudessa seitsemän päivän ajan, systeeminen altistuminen lapatinibille (100 mg vuorokaudessa) suureni keskimäärin 3,6-kertaiseksi ja puoliintumisaika 1,7-kertaiseksi. Tyverbin samanaikaista antamista voimakkaiden CYP3A4-estäjien (esimerkiksi ritonaviiri, sakinaviiri, telitromysiini, ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli, nefatsodoni) kanssa on vältettävä. Varovaisuutta on noudatettava, kun Tyverbiä annetaan samanaikaisesti kohtalaisten CYP3A4-estäjien kanssa, ja kliinisiä haittavaikutuksia on seurattava huolellisesti.

Terveillä vapaaehtoisilla, joille annettiin CYP3A4-induktoria karbamatsepiinia 100 mg kahdesti vuorokaudessa kolmen päivän ajan ja 200 mg kahdesti vuorokaudessa 17 päivän ajan, systeeminen altistuminen lapatinibille pieneni noin 72%. Tyverbin samanaikaista käyttöä tunnettujen CYP3A4-induktorien (esimerkiksi rifampisiini, rifabutiini, karbamatsepiini, fenytoiini tai *Hypericum perforatum* [mäkikuisma]) kanssa on vältettävä.

Lapatinibi on kuljetusproteiinien Pgp ja BCRP substraatti. Näiden proteiinien estäjät (ketokonatsoli, itrakonatsoli, kinidiini, verapamiili, siklosporiini, erytromysiini) ja induktorit (rifampisiini, mäkikuisma) saattavat muuttaa lapatinibialtistusta ja/tai labatinibin jakautumista (ks. kohta 5.2).

Lapatinibin liukeneminen riippuu pH:sta. Lapatinibia ei tule antaa samanaikaisesti sellaisten aineiden kanssa, jotka nostavat mahanesteen pH:ta, sillä lapatinibin liukeneminen ja imeytyminen saattaa vähentyä.

Esilääkitys protonipumpun estäjällä (esomepratsoli) vähensi lapatinibialtistusta keskimäärin 27%:lla (vaihteluväli: 6–49%). Tämä vaikutus vähenee iän myötä ikävälillä noin 40–60 vuotta.

Lapatinibin vaikutukset muihin lääkkeisiin

Lapatinibi toimii CYP3A4:n estäjänä *in vitro* kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina.

Tyverbin samanaikainen antaminen suun kautta annostellun midatsolaamin kanssa lisäsi midatsolaamin AUC:tä noin 45%. Kun midatsolaamia annettiin laskimonsisäisesti, AUC ei kasvanut kliinisesti merkittävästi. Tyverbin samanaikaista käyttöä sellaisten suun kautta annosteltavien lääkkeiden kanssa, joilla on kapea terapeutinen ikkuna ja jotka ovat CYP3A4:n (esimerkiksi sisapridi, pimotsidi ja kinidiini) substraatteja, on vältettävä (ks. Kohdat 4.4 ja 5.2).

Lapatinibi estää CYP2C8:aa *in vitro* kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina. Tyverbin antamista samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden terapeutinen ikkuna on kapea ja jotka ovat CYP2C8:n substraatteja (esim. repaglinidi), on vältettävä (ks. Kohdat 4.4 ja 5.2).

Lapatinibin ja laskimoon annetun paklitakselin samanaikainen anto nosti paklitakselin altistusta 23%:lla, mikä johtui lapatinibin CYP2C8- ja/tai Pgp- estovaikutuksesta. Tutkimuksissa joissa on käytetty tätä yhdistelmähoitoa, on havaittu ripulin ja neutropenian insidenssin ja vaikeusasteen nousua. Varovaisuutta on noudatettava, kun lapatinibia annetaan samanaikaisesti paklitakselin kanssa.

Lapatinibin ja laskimoon annetun dosetakselin samanaikainen anto ei johtanut kummankaan vaikuttavan aineen merkittäviin AUC- tai C_{max}- arvojen muutoksiin. Dosetakselin aiheuttaman neutropenian esiintyvyys kuitenkin lisääntyi.

Tyverbin antaminen samanaikaisesti irinotekaanin kanssa (osana FOLFIRI-hoitoa) kasvatti irinotekaanin aktiivisen SN-38 metaboliitin AUC:tä noin 40%. Yhteisvaikutuksen tarkkaa mekanismia ei tunneta, mutta oletetaan, että se johtuu siitä, että lapatinibi estää yhtä tai useampaa kuljettajaproteiinia. Jos Tyverbiä annetaan samanaikaisesti irinotekaanin kanssa, haittavaikutuksia on seurattava tarkasti ja irinotekaaniannoksen pienentämistä on harkittava.

Lapatinibi estää kuljetusproteiinia Pgp:tä *in vitro* kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla. Lapatinibin ja oraalisen digoksiinin samanaikainen anto nosti digoksiinin AUC-arvoja noin 80%. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa lapatinibia samanaikaisesti sellaisten lääkeaineiden kanssa, joilla on kapea terapeutinen ikkuna ja jotka ovat Pgp:n substraatteja, ja tällöin on myös harkittava Pgp:n substraatin annoksen pienentämistä.

Lapatinibi estää kuljetusproteiineja BCRP ja OATP1B1 *in vitro*. Tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole arvioitu. Mahdollisuutta, että lapatinibi vaikuttaa BCRP:n (esimerkiksi topotekaani) ja OATP1B1:n (esimerkiksi rosuvastatiini) substraattien farmakokinetiikkaan, ei voida sulkea pois (ks. kohta 5.2).

Tyverbin samanaikainen antaminen kapesitabiinin, letrotsolin tai trastutumabin kanssa ei vaikuttanut merkittävästi näiden lääkeaineiden (tai kapesitabiinin metaboliittien) eikä lapatinibin farmakokinetiikkaan.

Yhteisvaikutukset ruoan ja juoman kanssa

Lapatinibin hyötyosuus voi suurentua jopa noin nelinkertaiseksi ruoan vaikutuksesta, muun muassa ruoan rasvapitoisuudesta riippuen. Ateriasta riippuen lapatinibin biologinen hyötyosuus on lisäksi noin 2–3 kertaa niin suuri kuin otettuna tunti ruokailun jälkeen, kuin otettuna tunti ennen päivän ensimmäistä ateriaa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Greippimehu voi estää CYP3A4:n toimintaa suolen seinämässä ja suurentaa lapatinibin hyötyosuutta. Tästä syystä greippimehua tulisi välttää Tyverb-hoidon aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevia naisia on kehoitettava käyttämään tehokkaita ehkäisymenetelmiä ja välttämään raskaaksi tulemistä Tyverb-hoidon aikana ja vähintään 5 vuorokauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja Tyverbin käytöstä raskaana olevilla naisilla. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta.

Tyverbiä ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Tyverbin turvallisuutta imetyksen aikana ei ole osoitettu. Ei ole tiedossa, erittyykö lapatinibi äidinmaitoon. Rotilla havaittiin poikasten kasvun hidastumista, kun ne altistuiivat lapatinibille emon maidon kautta. Tyverb-hoitoa saavien naisten on keskeytettävä imetys hoidon ajaksi ja vähintään 5 vuorokauden ajaksi viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Luotettavaa tietoa Tyverbin käytöstä hedelmällisessä iässä olevilla naisilla ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lapatinibin farmakologisten ominaisuuksien perusteella ei voida ennustaa, että lääke vaikuttaisi näihin toimintoihin haitallisesti. Potilaan kliininen tila ja lapatinibin haittavaikutukset on otettava huomioon arvioitaessa potilaan kykyä suoriutua harkintaa tai motorisia tai kognitiivisia taitoja vaativista tehtävistä.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenvedo haittavaikutuksista

Lapatinibin turvallisuutta on arvioitu yli 20000 potilaalla yksinään tai yhdistettynä muihin solunsalpaajiin useiden eri syöpätyyppien hoidossa, mukaan lukien 198 potilasta, jotka saivat lapatinibia yhdessä kapesitabiinin kanssa, 149 potilasta, jotka saivat lapatinibia yhdessä trastutsumabin kanssa ja 654 potilasta, jotka saivat lapatinibia yhdessä letrotsolin kanssa (ks. kohta 5.1).

Yleisimmät haittavaikutukset (>25%) lapatinibihoidon aikana olivat ruoansulatukseen liittyvät tapahtumat (kuten ripuli, pahoinvointi ja oksentelu) ja ihottuma. Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia oli myös yleinen (>25%), kun lapatinibi annettiin yhdessä kapesitabiinin kanssa. Käsi-jalkaoireyhtymän ilmaantuvuus oli sama lapatinibi- ja kapesitabiiniyhdistelmähoidon kuin pelkän kapesitabiinihoidon aikana. Ripuli oli yleisin hoidon keskeyttämiseen johtanut haittavaikutus, kun lapatinibia annettiin yhdessä kapesitabiinin tai letrotsolin kanssa.

Lapatinibin ja trastutsumabin yhdistelmähoidossa ei raportoitu muita haittavaikutuksia. Sydäntoksisuuden ilmaantuvuudessa havaittiin nousua, mutta nämä tapahtumat olivat luonteeltaan ja vaikeusasteeltaan verrattavissa lapatinibin kliinisessä tutkimusohjelmassa raportoituihin tapahtumiin (ks. Kohta 4.4 – sydäntoksisuus). Tiedot perustuvat keskeiseen tutkimukseen, jossa 149 potilasta sai tätä yhdistelmähoitoa.

Yleisyys on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu liittyvän lapatinibin käyttöön yksinään tai yhdistettynä kapesitabiiniin, trastutsumabiin tai letrotsoliin:

Immuunijärjestelmä	
Harvinaiset	Yliherkkyysoireet mukaan lukien anafylaksi (ks. Kohta 4.3))
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleiset	Ruokahaluttomuus
Psyykkiset häiriöt	
Hyvin yleiset	Unettomuus*
Hermosto	
Hyvin yleiset	Päänsärky [†]
Yleiset	Päänsärky*
Sydän	

Yleiset	Vasemman kammion ejektiofraktion pieneneminen (ks. Kohta 4.2 – annoksen pienentäminen – sydäntapahtumat ja kohta 4.4)
Tuntematon	Kammioarytmiat / kääntyvien kärkien takykardia, QT-ajan piteneminen EKG-tutkimuksessa**
Verisuonisto	
Hyvin yleiset	Kuumat aallot [†]
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleiset	Nenäverenvuoto [†] , yskä [†] , hengenahdistus [†]
Melko harvinaiset	Interstitiaalinen keuhkosairaus/pneumoniitti,
Tuntematon	Keuhkovaltimoiden verenpainetauti**
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleiset	Ripuli, joka voi johtaa kuivumiseen (ks. Kohta 4.2 – annoksen lykkääminen ja pienentäminen – muut toksisuudet ja kohta 4.4), pahoinvointi, oksentelu, ruoansulatushäiriö*, stomatiitti*, ummetus*, vatsakipu*.
Yleiset	Ummetus [†]
Maksa ja sappi	
Yleiset	Hyperbilirubinemia, maksatoksisuus (ks. Kohta 4.4)
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleiset	Ihottuma (mukaan lukien dermatitis acneiformis) (ks. Kohta 4.2 annoksen lykkääminen ja pienentäminen – muut toksisuudet), kuiva iho* [†] , kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia*, hiustenlähtö [†] , kutina [†]
Yleiset	Kynsiongelmat mukaan lukien paronykia
Tuntematon	Vakavat ihoreaktiot, mm. Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi**
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleiset	Raajakipu* [†] , selkäsärky* [†] , nivelkipu [†]
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleiset	Väsymys, limakalvotulehdus*, voimattomuus [†]

* Näitä haittavaikutuksia on raportoitu, kun lapatinibia annettiin yhdessä kapesitabiinin kanssa.

† Näitä haittavaikutuksia on raportoitu, kun lapatinibia annettiin yhdessä letrotsolin kanssa.

** Spontaaneissa ilmoituksissa ja kirjallisuudessa mainitut haittavaikutukset.

Eräiden haittavaikutusten kuvaus

Vasemman kammion ejektiofraktion pieneneminen ja QT-ajan piteneminen

Vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pienenemistä on raportoitu noin 1 prosentilla potilaista, jotka saivat lapatinibia, ja se oli oireetonta yli 70 prosentissa tapauksista. LVEF:n pieneneminen korjautui tai lievittyi yli 70 prosentissa tapauksista, noin 60 prosentissa näistä tapauksista lapatinibihoidon lopettamisen jälkeen ja noin 40 prosentissa tapauksista lapatinibihoidon jatkuessa. Oireita aiheuttanut LVEF:n pieneneminen todettiin noin 0,3 prosentilla potilaista, jotka saivat lapatinibia monoterapiana tai yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa. Havaittuja haittavaikutuksia olivat muun muassa hengenahdistus, sydämen vajaatoiminta ja sydämentykytys. Kaiken kaikkiaan oireisista potilaista 58 prosenttia toipui. LVEF:n pienenemistä raportoitiin 2,5 prosentilla potilaista, jotka saivat lapatinibia yhdessä kapesitabiinin kanssa, ja 1,0 prosentilla pelkkää kapesitabiinia saaneista potilaista. LVEF:n pienenemistä raportoitiin 3,1 prosentilla potilaista, jotka saivat lapatinibia yhdessä letrotsolin kanssa, ja 1,3 prosentilla potilaista, jotka saivat letrotsolia ja plaseboa. LVEF:n pienenemistä raportoitiin 6,7 prosentilla potilaista, jotka saivat lapatinibia yhdessä trastutsumabin kanssa, ja 2,1 prosentilla potilaista, jotka saivat pelkkää lapatinibia.

QT_{CF}-ajan todettiin pitenevän pitoisuuksista riippuvaisesti ($\Delta\Delta\text{QT}_{\text{CF}}$ keskimäärin enintään 8,75 ms; 90 % Iv 4,08; 13,42), kun tätä tutkittiin erityisesti tutkimuksessa, jonka potilailla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia (ks. Kohta 4.4).

Ripuli

Ripulia esiintyi noin 65 prosentilla potilaista, jotka saivat lapatinibia yhdessä kapesitabiinin kanssa, 64 prosentilla potilaista, jotka saivat lapatinibia yhdessä letrotsolin kanssa ja 62 prosentilla potilaista, jotka saivat lapatinibia yhdessä trastutsumabin kanssa. Useimmilla heistä esiintyi 1. tai 2. asteen ripulia, joka ei vaatinut lapatinibihoidon keskeyttämistä. Ripuli reagoi hyvin ennalta ehkäisevään aktiiviseen hoitoon (ks. kohta 4.4). Ripulin aiheuttaman vaikean dehydraation seurauksena on kuitenkin raportoitu akuuttia munuaisten toiminnan pettämistä muutamassa tapauksessa.

Ihottuma

Ihottumaa esiintyi noin 28 prosentilla potilaista, jotka saivat lapatinibia yhdessä kapesitabiinin kanssa, 45 prosentilla potilaista, jotka saivat lapatinibia yhdessä letrotsolin kanssa ja 23 prosentilla potilaista, jotka saivat lapatinibia yhdessä trastutsumabin kanssa. Ihottuma oli useimmiten lievää, eikä vaatinut lapatinibihoidon keskeyttämistä. Hoitavaa lääkäriä kehoitetaan tekemään ihon tarkastus ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana. Iho-oireita saavia potilaita tulee kehottaa välttämään auringonvaloa ja heidän on käytettävä laajaspektrisiä auringonsuojavoiteita, joiden auringonsuojakerroin on ≥ 30 . Iho-oireiden ilmaantuessa tulee tehdä koko kehon kattava tarkastus jokaisella käynnillä ja kuukauden kuluttua siitä, kun oireet ovat hävinneet. Laajalle levinneitä tai pitkäaikaisia iho-oireita saaneet potilaat on ohjattava ihotautilääkärille.

Maksatoksiuus

Lapatinibin aiheuttamaan maksatoksisuuden riskiin liittyi HLA alleelien DQA1*02:01 ja DRB1*07:01 kantajuus (ks. Kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Tämä mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

EGFR (ErbB1)- ja/tai HER2 (ErbB2) -tyrosiinifosforylaation estolle ei ole spesifistä vasta-ainetta. Suurin kliinisissä tutkimuksissa suun kautta annettu lapatinibiannos on 1800 mg kerran vuorokaudessa.

Tyverbillä hoidetuilla potilailla on raportoitu sekä oireisia että oireettomia yliannostustapauksia. Enintään 5000 mg lapatinibia saaneilla potilailla raportoitiin oireita, jotka ovat tunnettuja lapatinibiin liittyviä vaikutuksia (ks. Kohta 4.8) sekä joissakin tapauksissa haavaumia päänahassa ja/tai limakalvojen tulehduksia. Yksittäistapauksessa, jossa potilas otti 9000 mg Tyverbiä, havaittiin sinustakykardia (muuten EKG oli normaali).

Lapatinibi ei erity merkittävästi munuaisten kautta, ja se sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, joten hemodialyysin ei todennäköisesti voida odottaa tehostavan lapatinibin eliminoitumista.

Muun hoidon tulee olla kliinisen tilan mukaista tai kansallisen myrkytyskeskuksen ohjeiden mukaista, jos sellaiset on olemassa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut syöpälääkkeet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01XE07

Vaikutusmekanismi

Lapatinibi, 4- aniliinokinatsoliini, on sekä EGFR (ErbB1)- että HER2 (ErbB2) -reseptoreiden solujensisäisten tyrosiinikinaasidomeenien estäjä (arvioidut K_i^{app} -arvot 3nM ja 13nM vastaavasti), joka irtoaa näistä reseptoreista hitaasti (puoliintumisaika vähintään 300 minuuttia). Lapatinibi estää ErbB:n ohjaamaa kasvainsolujen kasvua *in vitro* ja useissa eläinmalleissa.

Lapatinibin ja trastutsumabin vaikutusmekanismit voivat täydentää toisiaan yhdistelmähoidossa, minkä lisäksi resistenssiin liittyvät mekanismit saattavat myös olla erilaisia. Lapatinibin kasvua estäviä vaikutuksia on tutkittu trastutsumabilla käsitellyissä solulinjoissa. Lapatinibin aktiivisuus säilyi merkittävänä HER2-yli-ilmentävissä rintasyöpäsolulinjoissa, jotka oli valittu pitkäaikaiseen kasvatukseen trastutsumabia sisältävässä elatusaineessa *in vitro*. Lapatinibin vaikutus oli trastutsumabin vaikutusta tehostava näissä solulinjoissa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tyverb/kapesitabiini yhdistelmähoito

Satunnaistetussa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin Tyverb-in tehoa ja turvallisuutta yhdessä kapesitabiinin kanssa rintasyöpäpotilailla, joiden toimintakyky oli hyvä. Tutkimukseen hyväksyttiin potilaita, joilla oli HER2:tä yli-ilmentävä, paikallisesti edennyt tai metastasoinut rintasyöpä, joka oli edennyt aikaisemman taksaaneja, antrasykliinejä ja trastutsumabia sisältäneen hoidon jälkeen. Kaikkien potilaiden LVEF arvioitiin ekokardiografialla tai tasapainotila-angiografialla (MUGA:lla) ennen Tyverb-hoidon aloittamista, jotta voitiin varmistaa, että potilaan LVEF-lähtöarvo oli laitokohtaisella normaalialueella. Kliinisissä tutkimuksissa LVEF:ta seurattiin noin kahdeksan viikon välein Tyverb-hoidon aikana sen varmistamiseksi, ettei arvo laskenut laitoksen normaalialueen alapuolelle. Valtaosa pienentyneistä LVEF-arvoista (yli 60% tapahtumista) havaittiin yhdeksän ensimmäisen hoitoviikon aikana. Pitempiaikaisesta käytöstä on kuitenkin vain vähän tietoja.

Potilaat satunnaistettiin kahteen ryhmään, joista toinen sai Tyverbiä 1250 mg kerran vuorokaudessa (jatkuvasti) ja kapesitabiinia (2000 mg/m²/vrk jokaisen 21 päivän jakson 1.–14. päivänä) ja toinen sai pelkkää kapesitabiinia (2500 mg/m²/vrk jokaisen 21 päivän jakson 1.–14. päivänä). Ensisijainen päätetapahtuma oli aika taudin etenemiseen (TTP, time to progression). Arvion tekivät tutkijalääkärit ja riippumattoman arviointilautakunta, joka ei tiennyt, mitä lääkitystä potilaat saivat. Tutkimus keskeytettiin, kun etukäteen määrätyn välialalyysin tulokset osoittivat, että Tyverbiä ja kapesitabiinia saaneiden potilaiden TTP-arvot olivat parantuneet. Välialalyysien jälkeen, ennen kuin potilaiden ottaminen tutkimukseen päättyi, tutkimukseen otettiin vielä 75 potilasta. Seuraavassa taulukossa on esitetty tutkijalääkärin suorittaman vastearvion tulokset ajankohtana, jolloin potilaiden sisäänotto tutkimukseen päättyi.

Taulukko 1 Aika taudin etenemiseen (TTP) tutkimuksessa EGF100151 (Tyverb/kapesitabiini)

	Tutkijalääkärin arviointi	
	Tyverb (1250 mg/vuorokaudessa) + kapesitabiini (2000 mg/m ² /vuorokaudessa jokaisen 21 päivän jakson 1.–14. päivänä)	Vain kapesitabiini (2500 mg/m ² /vuorokaudessa jokaisen 21 päivän jakson 1.– 14. päivänä)
	(N = 198)	(N = 201)
TTP-tapahtumien lukumäärä	121	126
TTP:n mediaani, viikkoa	23,9	18,3
Riskisuhde (Hazard ratio HR)	0,72	
(95% CI)	(0,56 - 0,92)	
p-arvo	0,008	

Riippumaton tarkastelu osoitti, että Tyverb yhdessä kapesitabiinin kanssa lisäsi merkittävästi aikaa taudin etenemiseen verrattuna kapesitabiiniin yksinään (Riskisuhde (Hazard ratio HR) 0,57 [95% CI 0,43 - 0,77], p = 0,0001).

Alla olevassa taulukossa on esitetty 28. syyskuuta 2007 päivitetty analyysi kokonaiselossaoloajasta.

Taulukko 2 Kokonaiselossaoloaika tutkimuksessa EGF100151 (Tyverb/kapesitabiini)

	Tyverb (1250 mg/vuorokaudessa) + kapesitabiini (2000 mg/m²/vuorokaudessa jokaisen 21 päivän jakson 1.– 14. päivänä)	Kapesitabiini (2500 mg/m²/vuorokaudessa jokaisen 21 päivän jakson 1.– 14. päivänä)
	(N = 207)	(N = 201)
Kuolleiden määrä	148	154
Kokonaiselossaoloaika viikkoina, mediaaniarvo	74,0	65,9
Riskisuhde (Hazard ratio HR)	0,9	
(95% CI)	(0,71 – 1,12)	
p-arvo	0,3	

Tauti eteni keskushermostoon neljällä potilaalla (2%) yhdistelmähoitoryhmässä ja 13 potilaalla (6%) kapesitabiiniryhmässä.

Tyverb- ja kapesitabiinin yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta on verrattu trastutsumabin ja kapesitabiinin yhdistelmähoidon tehoon ja turvallisuuteen. Eräissä satunnaistetussa faasi III tutkimuksessa (EGF111438) (N=540) hoitojen tehon mittarina oli ensimmäisen relapsin ilmeneminen keskushermostossa naisilla, joilla oli HER2 yli-ilmentävä metastasoitunut rintasyöpä. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko Tyverbiä (1250 mg kerran päivässä jatkuvasti) plus kapesitabiinia (2000 mg/m² jokaisen 21 päivän jakson 1.–14. päivänä) tai trastutsumabia (aloitusannos 8 mg/kg, ylläpitoannokset 6 mg/kg 3 viikon välein) plus kapesitabiinia (2500 mg/m² jokaisen 21 päivän jakson 1.–14. päivänä). Ositettu satunnaistaminen tapahtui aikaisemman trastutsumabihoidon mukaan ja sen mukaan, montako aikaisempaa hoitoa metastasoineeseen tautiin potilas oli saanut. Tutkimus keskeytettiin, koska väliaikaisanalyyseissä (N=475) keskushermostotapausten ilmaantuvuus oli alhainen ja trastutsumabi plus kapesitabiinihaaran teho oli parempi progressiovapaalla elossaoloajalla ja kokonaiselossaoloajalla mitattuna (ks. lopullisen analyysin tulokset taulukosta 3).

Tyverb plus kapesitabiinihaarassa 8 potilaalla (3,2%) tauti eteni ensin keskushermostoon verrattuna 12 potilaaseen (4,8%) trastutsumabi+kapesitabiinihaarassa.

Lapatinibin vaikutus keskushermoston metastaaseihin

Lapatinibin teho jo todettujen keskushermoston metastaasien hoidossa, on osoitettu, objektiivisin vastein mitattuna, olevan vaatimatonta. Keskushermoston metastaasien ehkäisyssä, metastasoineessa ja varhaisessa rintasyövässä, tämä teho oli rajoittunutta.

Taulukko 3 Analyysi tutkijalääkärin arvioimasta progressiovapaasta elossaoloajasta (PFS) ja kokonaiselossaoloajasta (OS)

	Tutkijalääkärin arvioima progressiovapaa elossaoloaika		Kokonaiselossaoloaika	
	Tyverb (1250 mg/päivässä) + kapesitabiini (2000 mg/m ² /päivässä jokaisen 21 päivän jakson 1.–14. päivänä)	Trastutsumabi (aloitusannos 8 mg/kg, ylläpitoannokset 6 mg/kg 3 viikon välein + kapesitabiini (2500 mg/m ² /päivässä, jokaisen 21 päivän jakson 1.–14. päivänä)	Tyverb (1250 mg/päivässä) + kapesitabiini (2000 mg/m ² /päivässä jokaisen 21 päivän jakson 1.–14. päivänä)	Trastutsumabi (aloitusannos 8 mg/kg, ylläpitoannokset 6 mg/kg 3 viikon välein + kapesitabiini (2500 mg/m ² /päivässä, jokaisen 21 päivän jakson 1.–14. päivänä)
ITT populaatio				
N	271	269	271	269
Potilasmäärä (%), joilla tapahtuma ¹	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
Kaplan-Meier ennuste, kuukausia ^a				
Mediaani (95% CI)	6.6 (5.7, 8.1)	8.0 (6.1, 8.9)	22.7 (19.5, -)	27.3 (23.7, -)
Ositettu riskisuhde ^b (Hazard ratio HR)				
Riskisuhde (Hazard ratio HR) (95% CI)	1.30 (1.04, 1.64)		1.34 (0.95, 1.90)	
p-arvo	0.021		0.095	

Henkilöt, jotka aikaisemmin olivat saaneet trastutsumabia*				
N	167	159	167	159
Potilasmäärä (%) , joilla tapahtuma ¹	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Mediaani (95% CI)	6.6 (5.7, 8.3)	6.1 (5.7, 8.0)	22.7 (20.1,-)	27.3 (22.5, 33.6)
Riskisuhde (Hazard ratio HR) (95% CI)	1.13 (0.85, 1.50)		1.18 (0.76, 1.83)	
Henkilöt, jotka eivät aikaisemmin olleet saaneet trastutsumabia*				
N	104	110	104	110
Potilasmäärä (%) , joilla tapahtumia ¹	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Mediaani (95% CI)	6.3 (5.6, 8.1)	10.9 (8.3, 15.0)	NE ² (14.6, -)	NE ² (21.6, -)
Riskisuhde (Hazard ratio HR) (95% CI)	1.70 (1.15, 2.50)		1.67 (0.94, 2.96)	
CI = Luottamusväli a. PFS määriteltiin ajaksi satunnaistamisesta aikaisimpaan taudin etenemispäivämäärään tai kuolemaan syystä riippumatta, tai sensurointipäivämäärään b. Huippuarvio hoidon riskisuhteesta, <1 viittaa matalampaan riskiin Tyverb plus kapesitabiinihaarassa verrattuna trastutsumabi plus kapesitabiinihaaraan. 1. PFS tapahtuma on taudin eteneminen tai kuolema ja OS tapahtuma on kuolema syystä riippumatta. 2. NE=Mediaania ei saavutettu. * Post hoc analyysi				

Tyverb/trastutsumabi yhdistelmähoito

Tyverbin ja trastutsumabin yhdistelmähoiton tehoa ja turvallisuutta metastaattisessa rintasyövässä arvioitiin satunnaistetussa tutkimuksessa. Tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, joilla oli levinneisyysasteen IV ja ErbB2 geenin monistuman sisältävä (tai proteiinia yli-ilmentävä) metastaattinen rintasyöpä ja joille aikaisemmin oli annettu antrasykliinjeä ja taksaaneja. Tämän lisäksi tutkijan tuli tutkimussuunnitelman mukaan raportoida niistä potilaista, joiden tauti eteni viimeisimmän trastutsumabia sisältävän hoidon aikana taudin metastaattisessa vaiheessa.

Aikaisempien trastutsumabia sisältävien hoitojen mediaaniarvo oli kolme. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko suun kautta lapatinibia 1000 mg kerran päivässä + trastutsumabia 4 mg/kg laskimoon iv-aloitusannoksena, jota seurasi kerran viikossa annettava 2 mg/kg iv-annos (N=148) tai suun kautta lapatinibia 1500 mg kerran päivässä (N=148). Potilaille, joilla todettiin taudin objektiivinen eteneminen aikaisintaan 4 viikon lapatinibimonoterapian jälkeen, tarjottiin mahdollisuutta jatkaa yhdistelmähoidolla. Monoterapiaa saaneista 148 potilaasta, 77 (52%) jatkoi yhdistelmähoidolla taudin etenemisvaiheessa.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli progressiivapaa elossaoloaika (PFS). Toissijaisia päätetapahtumia olivat vasteiden määrä (vasteluku) ja kokonaiselossaoloaika (OS). Potilaiden mediaani-ikä oli 51 vuotta ja 13% oli täyttänyt 65 vuotta. Kaukasialaisia oli 94%. Suurimmalla osalla potilaista kummassakin hoitohaarassa oli viskeraalinen tauti (215 [73%] potilasta kaiken kaikkiaan). Lisäksi 150 [50%] potilaista oli hormonireseptorinegatiivisia. Taulukossa 4 on esitetty yhteenveto tehoa mittaavista päätetapahtumista ja kokonaiselossaoloajasta. Taulukossa 5 on esitetty analyysitulokset alaryhmittäin ennalta määriteltyjen tekijöiden perusteella (hormonireseptoristatus).

Taulukko 4 Progressiivapaa elossaoloaika (PFS) ja kokonaiselossaoloaika (OS) (Tyverb/trastutsumabi)

	Lapatinibi plus trastutsumabi (N = 148)	Lapatinibi yksinään (N = 148)
PFS¹, viikkoja, mediaaniarvo (95% CI)	12.0 (8.1, 16.0)	8.1 (7.6, 9.0)
Riskisuhde (Hazard ratio HR) (95% CI)	0.73 (0.57, 0.93)	
P arvo	0.008	
Vasteluku, % (95% CI)	10.3 (5.9, 16.4)	6.9 (3.4, 12.3)
Kuolemat	105	113
Kokonaiselossaoloaika¹, kuukausia, mediaaniarvo (95% CI)	14.0 (11.9, 17.2)	9.5 (7.6, 12.0)
Riskisuhde (Hazard ratio HR) (95% CI)	0.74 (0.57, 0.97)	
P arvo	0.026	

PFS = progressiivapaa elinaika; CI = luottamusväli.

¹Kaplan-Meier arviot

Taulukko 5 Hormonireseptorinegatiivisten potilaiden progressiivapaa elossaoloaika (PFS) ja kokonaiselossaoloaika (OS)

	PFS, mediaaniarvo	OS, mediaaniarvo
Lapatinibi+Trastutsumabi	15.4 viikkoa (8.4, 16.9)	17.2 kuukautta (13.9, 19.2)
Lapatinibi	8.2 viikkoa (7.4, 9.3)	8.9 kuukautta (6.7, 11.8)
Riskisuhde (Hazard ratio HR) (95% CI)	0.73 (0.52, 1.03)	0.62 (0.42, 0.90)

Tyverb/letrotsoli yhdistelmähoito

Tyverbin ja letrotsolin yhdistelmää on tutkittu edenneen tai metastasoineen rintasyövän hoidossa postmenopausaalilla naisilla, joilla on hormonireseptoriposiitivinen kasvain (estrogenireseptori (ER)-positiivinen ja/tai progesteroni (PgR)-positiivinen).

Faasi III-tutkimus (EGF30008) oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja plasebokontrolloitu. Tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, jotka eivät olleet saaneet aikaisemmin hoitoa metastasoineeseen tautiin.

HER2:tä yli-ilmentävässä ryhmässä vain 2 potilasta oli aikaisemmin saanut trastutsumabia, 2 potilasta oli aikaisemmin saanut aromataasi-inhibiittoria ja noin puolet oli saanut tamoksifeenia.

Potilaat satunnaistettiin kahteen ryhmään: letrotsoli 2,5 mg kerran vuorokaudessa ja Tyverb 1500 mg kerran vuorokaudessa tai letrotsoli ja plasebo. Satunnaistaminen ryhmiteltiin kasvaimen sijainnin mukaan ja sen mukaan kuinka pitkä aika oli kulunut siitä, kun aikaisempi liitännäishoito anti-estrogenilla oli lopetettu. HER2- reseptoristatus määritettiin retrospektiivisesti ja keskitetysti laboratoriotutkimuksin. Kaikista hoitoon satunnaistetuista potilaista 219 potilaalla oli HER2-reseptoria yli-ilmentävä kasvain. Tämä ryhmä oli ennalta määritelty primaaripopulaatio tehomääritystä varten. 952 potilaalla oli HER2-negatiivinen tauti. HER2-status jäi vahvistamatta 115 potilaalta (kasvainnäyte puuttui, määrittystulos puuttui, tai jokin muu syy).

Tutkijan määrittämä progressiivapaa elossaoloaika (PFS) oli huomattavasti pidempi HER2-positiivista metastasoinutta rintasyöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat letrotsolia ja Tyverbiä verrattuna letrotsolia ja plaseboa saaneisiin. HER2-negatiivisessa ryhmässä PFS:ssä ei havaittu pitenemistä, kun letrotsolia ja Tyverbin yhdistelmähoitoa verrattiin letrotsoliin ja plaseboon (ks. Taulukko 6).

Taulukko 6 Progressiivapaa elossaoloaika (PFS) tutkimuksessa EGF30008 (Tyverb/letrotsoli)

	HER2-reseptoria yli-ilmentävä populaatio		HER2-negatiivinen populaatio	
	N=111	N=108	N=478	N=474
	Tyverb 1500 mg/vrk + letrotsoli 2,5 mg/vrk	Letrotsoli 2,5 mg/vrk + plasebo	Tyverb 1500 mg/vrk + letrotsoli 2,5 mg/vrk	Letrotsoli 2,5 mg/vrk + plasebo
Progressiivapaa elossaoloaika (PFS), viikkoina, mediaaniarvo (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)
Riskisuhde (Hazard ratio HR)	0,71 (0,53, 0,96)		0,90 (0,77, 1,05)	
P-arvo	0,019		0,188	
Objektiivinen hoitovaste (ORR)	27,9%	14,8%	32,6%	31,6%
Eroavuuden suhde (odds ratio)	0,4 (0,2, 0,9)		0,9 (0,7, 1,3)	
P-arvo	0,021		0,26	
Kliininen hyöty (CBR)	47,7%	28,7%	58,2%	31,6%
Eroavuuden suhde (odds ratio)	0,4 (0,2, 0,8)		1,0 (0,7, 1,2)	
P-arvo	0,003		0,199	

CI = luottamusväli

HER2-reseptoria yli-ilmentävä = IHC 3+ ja/tai FISH positiivinen; HER2-negatiivinen = IHC 0,1+ tai 2+ ja/tai FISH negatiivinen

Kliinisen hyödyn määritelmä: täydellinen ja osittainen vaste sekä stabiili tauti ≥ 6 kuukautta

Analysoitaessa lopullista progressiovapaata elossaoloaikaa (seuranta-aika 2,64 vuotta, mediaaniarvo) kokonaiselossaoloaikatiedot eivät olleet valmiit ja ryhmien välillä ei ollut merkitsevää eroa HER2-reseptoria yli-ilmentävässä populaatiossa. Tämä ei muuttunut seuranta-ajan pidentyessä yli 7,5 vuoteen (mediaani-arvo; taulukko 7).

Taulukko 7 Kokonaiselossaoloajan (OS) tulokset tutkimuksesta EGF30008 (HER2-reseptoria yli-ilmentävässä populaatiossa)

	Tyverb 1500 mg / päivässä + letrotsoli 2,5 mg /päivässä N = 111	Letrotsoli 2.5 mg /päivässä + plasebo N = 108
Ennalta suunniteltu OS analyysi (tehty lopullisen PFS analyysin ajankohtana, 3. kesäkuuta 2008)		
Seuranta-aika (vuosia, mediaaniarvo)	2,64	2,64
Kuolemat (%)	50 (45)	54 (50)
Riskisuhde (Hazard Ratio^a HR 95% CI, p-arvo^b)	0,77 (0,52, 1,14); 0,185	
Lopullinen OS analyysi (post-hoc analyysi, 7. elokuuta 2013)		
Seuranta-aika (vuosia, mediaaniarvo)	7,78	7,55
Kuolemat (%)	86 (77)	78 (72)
Riskisuhde (Hazard Ratio HR 95% CI, p-arvo)	0,97 (0,07,1,33); 0,848	
Mediaaniarvot Kaplan-Meieranalyysistä; HR ja p-arvot Cox regressiomalleista, jotka adjusoiu tärkeillä ennusteeseen vaikuttavilla tekijöillä.		
a. Hoidon riskisuhteen arvio. <1 viittaa alempaan riskiin letrotsoli 2,5 mg + lapatinibi 1500 mg-ryhmässä verrattuna letrotsoli 2,5 mg + plasebo-ryhmään.		
b. P-arvo saatu Cox regressiomallista, ryhmiteltynä seulontavaiheessa taudin ilmenemiskohdan ja aikaisemman liitännäishoidon mukaan.		

Tyverbin ja aromataasi-inhibiittorin yhdistelmähoidon teho ja turvallisuus vahvistettiin toisessa vaiheen III tutkimuksessa (tutkimus EGF114299). Tutkimukseen otetut potilaat olivat postmenopausaalisia naisia, joilla oli hormonireseptoripositiivinen/HER2-positiivinen etäpesäkkeinen rintasyöpä, joka oli edennyt aiemman trastutsumabia sisältävän solunsalpaajahoidon ja endokriinisen hoidon jälkeen. Tutkimus oli ensisijaisesti suunniteltu arvioimaan HER2:n kaksoiseston (Tyverb + trastutsumabi) mahdollista hyötyä etenemisvapaan ajan suhteen verrattuna HER2:n yksinkertaiseen (trastutsumabi) estoon, molempien ollessa yhdistettynä aromataasi-inhibiittoriin (AI). Tutkimuksessa oli myös kolmas hoitoaara, jossa annettiin Tyverbiä ja aromataasi-inhibiittoria.

Kaikkiaan 355 potilasta satunnaistettiin saamaan suhteessa 1:1:1 joko Tyverbiä 1000 mg + trastutsumabia (aloitusannos 8 mg/kg, jonka jälkeen ylläpitoannos 6 mg/kg iv 3 viikon välein) + aromataasi-inhibiittoria (N = 120), tai trastutsumabia (aloitusannos 8 mg/kg, jonka jälkeen ylläpitoannos 6 mg/kg iv 3 viikon välein) + aromataasi-inhibiittoria (N = 117), tai Tyverbiä 1500 mg + aromataasi-inhibiittoria (N = 118).

Taulukko 8 Progressiovapaan ajan tiedot tutkimuksesta EGF114299

	Tyverb (1500 mg) + aromataasi-inhibiittori	Trastutsumabi (6 mg/kg) + aromataasi-inhibiittori
	N = 117	N = 118
Tapahtumia, N (%)	74 (63)	75 (64)
Progressiovapaan ajan mediaani, kk (95 % CI)	8,3 (5,8, 11,2)	5,7 (5,5, 8,4)
Riskisuhde; 95 % CI vs trastutsumabi + aromataasi-inhibiittori	0,71 (0,51, 0,98)	-
p-arvo	0,0361	-

Sydämen elektrofysiologia

Lapatinibin vaikutusta QT-aikaan arvioitiin yksöissokkoutetussa, lumekontrolloidussa yhden hoitojärjestyksen (lume ja aktiivihoido) vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, jonka potilailla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia (EGF114271) (n = 58). Nelipäiväisen hoitovaiheen aikana annettiin ensin kolme annosta lapatinibin kaltaista lumelääkettä 12 tunnin välein päivän 1 aamulla ja illalla ja päivän 2 aamulla. Tämän jälkeen annettiin samalla tavalla kolme 2 000 mg lapatinibiannosta. Mittauksia kuten EKG-tutkimuksia ja farmakokinetiikan näytteenottoja tehtiin lähtötilanteessa ja samaan kellonaikaan päivänä 2 ja päivänä 4.

Arviointikelpoisessa potilaspopulaatiossa (n = 37) $\Delta\Delta\text{QT}_{\text{CF}}$ oli keskimäärin enintään 8,75 ms (90 % lv 4,08; 13,42) ja suurimmillaan 10 tunnin kuluttua kolmannen 2 000 mg lapatinibiannoksen ottamisesta suun kautta. $\Delta\Delta\text{QT}_{\text{CF}}$ -arvo ylitti 5 ms:n kynnyksen ja 90 % luottamusvälin yläraja ylitti 10 ms:n kynnyksen useina ajankohtina. Farmakodynamiikan populaatiossa (n = 52) saadut tulokset vastasivat arviointikelpoisen populaation tuloksia ($\Delta\Delta\text{QT}_{\text{CF}}$ -arvo oli enintään 7,91 ms [90 % lv 4,13; 11,68] ja suurimmillaan 10 tunnin kuluttua kolmannen 2 000 mg lapatinibiannoksen ottamisesta suun kautta).

Plasman lapatinibipitoisuuden ja $\Delta\Delta\text{QT}_{\text{CF}}$ -arvon välillä on yhteys. Lapatinibin enimmäispitoisuuden keskiarvo oli 3 920 (3 450–4 460) ng/ml (geometrisen keskiarvo / 95 % lv), joka ylitti hyväksytyyn antoprotokollan jälkeen havaitun geometrisen $C_{\text{max,ss}}$ -keskiarvon ja 95 % lv:n arvon. Lapatinibin altistushuippu suurenee todennäköisesti entisestään, kun lapatinibia otetaan toistuvasti ruoan kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2) tai samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa. Kun lapatinibia käytetään yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa, QTc-aika pitenee todennäköisesti 16,1 ms (12,6–20,3 ms), kuten mallipohjaisessa ennusteessa osoitettiin (ks. kohta 4.4).

Ruoan vaikutus lapatinibialtistukseen

Lapatinibin hyötyosuus ja sen vuoksi myös pitoisuudet plasmassa nousevat ruoan vaikutuksesta aterian sisällöstä ja ajankohdasta riippuen. Lapatinibin annostus tunti ruokailun jälkeen johtaa noin 2–3 kertaa niin suureen systeemiseen altistukseen, kuin otettuna tunti ennen ateriaa (ks. Kohta 4.5 ja 5.2).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Tyverbin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa rintasyövässä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annetun lapatinibin absoluuttista hyötysuhdetta ei tunneta, mutta se on epätäydellinen ja vaihteleva (AUC-arvon variaatiokerroin noin 70%). Pitoisuus seerumissa on havaittavissa 0,25 tunnin mediaaniviiveen jälkeen (vaihteluväli 0–1,5 tuntia). Lapatinibin huippupitoisuus plasmassa (C_{\max}) saavutettiin noin neljän tunnin kuluttua lääkkeen otosta. Kun lapatinibiannos on 1250 mg/vrk, vakaan tilan C_{\max} -arvojen geometrinen keskiarvo (variaatiokerroin) on 2,43 (76%) mikrog/ml ja AUC-arvojen 36,2 (79%) mikrog*tunti/ml.

Systeeminen lapatinibialtistus suurenee, jos lääke otetaan ruoan kanssa. AUC-arvo oli noin 3 kertaa suurempi (ja C_{\max} noin 2,5 kertaa suurempi), kun lapatinibi otettiin vähärasvaisen aterian (5% rasvaa [500 kilokaloria]) kanssa, ja noin 4 kertaa suurempi (C_{\max} noin 3 kertaa suurempi), kun se otettiin runsasrasvaisen (50% rasvaa [1 000 kilokaloria]) aterian kanssa, verrattuna tilanteeseen, kun lapatinibi otettiin tyhjään vatsaan. Systeeminen altistus riippuu myös annostuksen ajankohdan suhteesta ruokailuun. Keskimääräiset AUC-arvot olivat noin kaksinkertaiset, kun lapatinibi otettiin vähärasvaisen aterian jälkeen ja kolminkertaiset, kun lapatinibi otettiin runsasrasvainen aterian jälkeen verrattuna AUC-arvoihin, jotka saavutettiin, kun lapatinibi otettiin tunti ennen vähärasvaista aamiaista.

Jakautuminen

Lapatinibi sitoutuu voimakkaasti (yli 99-prosenttisesti) albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että lapatinibi on kuljetusproteiinien BCRP (ABCG1) ja p-glykoproteiinin (ABCB1) substraatti. Lapatinibin on myös osoitettu estävän *in vitro* näitä efflux-kuljetusmekanismeja sekä maksan OATP 1B1 -kuljetusproteiinia kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina (IC_{50} -arvot 2,3 mikrog/ml). Näiden vaikutusten kliinistä merkitystä tai niiden vaikutusta muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan tai muiden syöpälääkkeiden farmakologiseen vaikutukseen ei tunneta.

Biotransformaatio

Lapatinibi metaboloituu merkittävästi, ensisijaisesti CYP3A4:n ja CYP3A5:n ja vähäisemmässä määrin CYP2C19:n ja CYP2C8:n vaikutuksesta. Siitä muodostuu useita hapettuneita metaboliitteja, joista yksikään ei vastaa yli 14 prosenttia ulosteesta todetusta annoksesta tai yli 10 prosenttia plasman lapatinibipitoisuudesta.

Lapatinibi estää CYP3A:ta (K_i 0,6–2,3 mikrog/ml) ja CYP2C8:aa (0,3 mikrog/ml) *in vitro* kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina. Lapatinibi ei estänyt merkittävästi seuraavia ihmisen maksan mikrosomien entsyymejä: CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP2D6- tai UGT-entsyymejä (*in vitro* IC_{50} -arvot olivat vähintään 6,9 mikrog/ml).

Eliminaatio

Kerta-annosten jälkeen mitattu lapatinibin puoliintumisaika pitenee, kun annosta suurennetaan. Lapatinibin päivittäinen antaminen johtaa kuitenkin vakaaseen tilaan 6–7 vuorokauden kuluessa, mikä viittaa siihen, että todellinen puoliintumisaika on 24 tuntia. Lapatinibi poistuu pääosin metaboloitumalla CYP3A4/5:n kautta. Myös sapen kautta tapahtuva erittyminen voi vaikuttaa poistumiseen. Lapatinibi ja sen metaboliitit poistuvat pääosin ulosteen mukana. Ulosteeissa on havaittu muuttumatonta lapatinibia keskimäärin 27% (mediaani; vaihteluväli 3–67%) suun kautta otetusta annoksesta. Alle 2% suun kautta otetusta annoksesta (lapatinibina ja sen metaboliitteina) erittyi virtsaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Lapatinibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu erikseen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai jotka ovat hemodialyysihoidossa. Käytettävissä olevien tietojen perusteella vaikuttaa siltä, että annosta ei tarvitse säätää potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Lapatinibin farmakokinetiikkaa on tutkittu potilailla, joilla on kohtalainen (Child-Pugh-arvo 7–9) (n = 8) tai vaikea (Child-Pugh-arvo yli 9) (n = 4) maksan vajaatoiminta ja kahdeksalla terveellä vertailuhenkilöllä. Systeeminen lapatinibialtistus (AUC) suun kautta otetun 100 mg:n kerta-annoksen jälkeen suureni noin 56% kohtalaista ja noin 85% vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Lapatinibia tulisi antaa varovasti potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lapatinibia on tutkittu tiineillä rotilla ja kaniineilla, joille annettiin suun kautta 30, 60 ja 120 mg/kg/vrk. Teratogeenisia vaikutuksia ei todettu, mutta vähäisiä kehityshäiriöitä (vasemmanpuolinen napavaltimo, kaulakylkiluut ja ennenaikainen luutuminen) todettiin rotilla, joiden annos oli ≥ 60 mg/kg/vrk (4 kertaa odotettu ihmisten kliininen altistuminen). Kaniineilla lapatinibi aiheutti emoon kohdistuneita toksisia vaikutuksia annostasoilla 60 ja 120 mg/kg/vrk (8% ja 23% odotetusta ihmisten kliinisestä altistumisesta vastaavasti) ja keskenmenoja annostuksella 120 mg/kg/vrk. Annostuksella ≥ 60 mg/kg/vrk todettiin sikiön painon laskua ja vähäisiä luostomuutoksia. Rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa seurattiin poikasten pre- ja postnataalista kehitystä, poikasten elossaolo-osuus oli pienentynyt syntymän ja 21. elinpäivän välillä, kun annos oli vähintään 60 mg/kg/vrk (5 kertaa odotettu ihmisten kliininen altistuminen). Tässä tutkimuksessa suurin vaikutukseton annos oli 20 mg/kg/vrk.

Eräissä oraalisisä karsinogeenisuustutkimuksissa on havaittu vakavia ihomuutoksia korkeimmilla tutkituilla annoksilla, kun lapatinibia annettiin hiirille ja urosrotille AUC-arvoon perustuva kaksinkertainen annos ja naarasrotille 15-kertainen annos ihmisen 1250 mg kerran päivässä annettavaan annokseen nähden. Hiirillä ei havaittu todisteita karsinogeenisuudesta. Rotilla mesenteristen imusolukkeiden hyvänlaatuisten haemangiomioiden insidenssi oli korkeampi joillakin ryhmillä kontrolliryhmiin verrattuna. Naarasrotilla havaittiin myös munuaisissa infarkteja ja papillaareissa nekrooseja, kun altistuminen oli 7-10-kertainen ihmisen 1250 mg kerran päivässä annettavaan lapatinibannokseen nähden. Näiden löydösten merkitys ihmiselle on epävarma.

Uros- tai naarasrottien sukupuolirauhasten toiminnassa, parittelussa tai hedelmällisyydessä ei havaittu muutoksia, kun annos oli enintään 120 mg/kg/vrk (naaraat) ja enintään 180 mg/kg/vrk (urokset) (naarailla kahdeksan- ja uroksilla kolminkertaisesti odotettu ihmisten kliininen altistuminen). Vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei tunneta.

Lapatinibi ei ollut klastogeeninen eikä mutageeninen testisarjassa, johon kuului kiinankääpiöhamsterin kromosomipoikkeavuustutkimus, Amesin testi, ihmisen lymfosyyttien kromosomipoikkeavuustutkimus ja *in vivo* rotan luuytimen kromosomipoikkeavuustutkimus.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa

Povidoni (K30)

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 400

Polysorbaatti 80

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Läpipainopakkaukset

2 vuotta

Purkit

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Tyverb on saatavana joko läpipainopakkauksissa tai purkeissa.

Läpipainopakkaukset

Tyverb/kapesitabiiniyhdistelmähoito

Kukin Tyverb-pakkaus sisältää 70 kalvopäällysteistä tablettia 10 kappaleen läpipainopakkauksissa (polyamidi/alumiini/polyvinyylidikloridi/alumiini). Jokaisessa läpipainopakkauksessa on keskellä rei'itys, josta pakkaus voidaan jakaa viiden tabletin päiväannoksiksi.

Kerrannaispakkaukset sisältävät 140 (2 x 70) kalvopäällysteistä tablettia.

Tyverb/aromataasi-inhibiittoriyhdistelmähoito

Kukin Tyverb-pakkaus sisältää 84 kalvopäällysteistä tablettia 12 kappaleen läpipainopakkauksissa (polyamidi/alumiini/polyvinyylidikloridi/alumiini). Jokaisessa läpipainopakkauksessa on keskellä rei'itys, josta pakkaus voidaan jakaa kuuden tabletin päiväannoksiksi.

Purkit

Tyverb on myös saatava korkean tiheyden polyetyleenipurkeissa (HDPE), jossa on lapsiturvallinen polypropyleenikorkki. Pakkauskoot 70, 84, 105 tai 140.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/440/001-007

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10. kesäkuuta 2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17. helmikuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT JA RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Glaxo Operations UK Limited
Priory Street
Ware
Hertfordshire
SG12 0DG
Iso-Britannia

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

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Frimley Business Park
Frimley
Camberley, Surrey GU16 7SR
Iso-Britannia

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Arvioida HER2+ metastaattista rintasyöpää sairastavilla potilailla lääkeresistenssiä osoittavien biomarkkereiden kehittymistä trastutsuabihoidon aikana, kun hoitoon on yhdistetty joko lapatibi tai solusalpaajahoito.	Kesäkuu 2019

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (14 PÄIVÄÄ, YKSI PAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tyverb 250 mg kalvopäällysteiset tabletit
lapatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää lapatinibiditosylaattimonohydraattia määrän, joka vastaa 250 mg:aa lapatinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

70 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

tyverb 250 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (28 PÄIVÄÄ, KERRANNAISPAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tyverb 250 mg kalvopäällysteiset tabletit
lapatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää lapatinibiditosylaattimonohydraattia määrän, joka vastaa 250 mg:aa lapatinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

140 kalvopäällysteistä tablettia
Kerrannaispakkaus: 140 (2 x 70) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/440/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

tyverb 250 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (14 PÄIVÄN PAKKAUS, KUULUU 28 PÄIVÄN KERRANNAISPAKKAUKSEEN ilman sinistä laatikkoa)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tyverb 250 mg kalvopäällysteiset tabletit
lapatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää lapatinibidosylaattimonohydraattia määrän, joka vastaa 250 mg:aa lapatinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

70 kalvopäällysteistä tablettia

Kerrannaispakkauksen osa, ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/440/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

tyverb 250 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tyverb 250 mg tabletit
lapatinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUS JA PURKIN NIMILIPPU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tyverb 250 mg kalvopäällysteiset tabletit
lapatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää lapatinibiditosylaattimonohydraattia määrän, joka vastaa 250 mg:aa lapatinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

70 kalvopäällysteistä tablettia

84 kalvopäällysteistä tablettia

105 kalvopäällysteistä tablettia

140 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

tyverb 250 mg [vain ulkopakkaus]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

[vain ulkopakkaus]

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

[vain ulkopakkaus]

PC:

SN:

NN:

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoja käyttäjälle

Tyverb 250 mg kalvopäällysteiset tabletit lapatinibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tyverb on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tyverbia
3. Miten Tyverb otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tyverbin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tyverb on ja mihin sitä käytetään

Tyverb on tarkoitettu tiettyjen rintasyöpämuotojen hoitoon (HER2:ta yli-ilmentävä kasvain), joka on levinnyt alkuperäisen kasvaimen ulkopuolelle tai muihin elimiin (*edennyt* tai *metastasoitunut* rintasyöpä). Se voi estää syöpäsolujen kasvamisen tai hidastaa sitä tai tappaa syöpäsoluja.

Tyverb määrätään otettavaksi yhdessä toisen syöpälääkkeen kanssa.

Tyverb määrätään **kapesitabiiniin yhdistettynä** potilaille, joille on aikaisemmin määrätty edenneeseen tai metastasoituneeseen rintasyöpään tarkoitettuja hoitoja. Trastutsumabin on pitänyt sisältyä tähän metastasoituneeseen rintasyöpään annettuun aikaisempaan hoitoon.

Tyverb määrätään **trastutsumabiin yhdistettynä** potilaille, joilla on hormonireseptorinegatiivinen metastasoitunut rintasyöpä ja joille on aikaisemmin määrätty edenneeseen tai metastasoituneeseen rintasyöpään tarkoitettuja muita hoitoja.

Tyverb määrätään **aromataasi-inhibiittoriin yhdistettynä** potilaille, joilla on hormoniriippuvainen, metastasoitunut rintasyöpä (rintasyöpä, joka todennäköisesti kasvaa hormonien vaikutuksesta) ja joille ei suunnitella solunsalpaajahoitoa.

Näitä lääkkeitä koskeva tieto on saatavilla erillisissä pakkausselosteissa. **Pyydä lääkäriltä** lisätietoa toisesta lääkkeestä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tyverbia

Älä ota Tyverbia

- jos olet allerginen lapatinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Ole erityisen varovainen Tyverbin suhteen

Lääkäri tarkistaa sydämesi toiminnan erilaisten tutkimusten avulla ennen Tyverb-hoidon aloittamista ja hoidon aikana.

Ennen kuin aloitat Tyverbin ottamisen, **kerro lääkärille, jos sinulla on jokin sydänsairaus tai sydänoireita.**

Ennen kuin aloitat Tyverbin ottamisen, kerro lääkärille myös

- jos sinulla on keuhkosairaus
- jos sinulla on keuhkotulehdus
- jos sinulla on **maksaongelmia**
- jos sinulla on **munuaisongelmia**
- jos sinulla on ripulia (katso kohta 4).

Lääkäri tarkistaa maksasi toiminnan erilaisten tutkimusten avulla ennen Tyverb-hoidon aloittamista ja hoidon aikana.

Kerro lääkärille, jos jokin edellä mainituista koskee sinua.

Vakavat ihoreaktiot

Vakavia ihoreaktioita on raportoitu Tyverbillä. Oireita ovat ihottuma, rakkulat ja ihon kuoriutuminen.

Kerro lääkärille niin nopeasti kuin mahdollista, jos saat jonkun näistä oireista.

Muut lääkevalmisteet ja Tyverb

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös rohdosvalmisteita ja lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

On erittäin tärkeää, että kerrot lääkärille, jos käytät tai olet äskettäin käyttänyt jotakin seuraavista lääkkeistä. Jotkin lääkkeet voivat vaikuttaa Tyverbin tehoon tai Tyverb voi vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon. Tällaisia ovat muun muassa seuraaviin ryhmiin kuuluvat lääkkeet:

- mäkikuisma – **masennukseen** käytettävä rohdoskasvi
- erytromysiini, ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, rifabutiini, rifampisiini, telitromysiini – **infektion** hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- siklosporiini – **immuunijärjestelmää heikentävä** lääke, jota käytetään esim. elinsiirtojen jälkeen
- ritonaviiri, sakinaviiri – **HIV-lääkkeitä**
- fenytoiini, karbamatsepiini – **epilepsialääkkeitä**
- sisapridi – eräiden **ruoansulatusjärjestelmän sairauksien** hoitoon käytettävä lääke
- pimotsidi – eräiden **mielenterveysongelmien** hoitoon käytettävä lääke
- kinidiini, digoksiini – eräiden **sydänsairauksien** hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- repaglinidi – **diabeteslääke**
- verapamiili – **verenpainelääke, sydänvaivoihin käytettävä lääke (angina pectoris)**
- nefatsodoni – **masennuslääke**
- topotekaani, paklitakseli, irinotekaani, dosetakseli – eräiden **syöpäsairauksien** hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- rosuvastatiini – **korkean kolesterolin** hoitoon käytettävä lääke
- mahanesteen happamuutta vähentävät lääkkeet (**vatsahaavalääkkeet** tai **ruoansulatuslääkkeet**).

Kerro lääkärille jos käytät tai olet äskettäin käyttänyt jotakin näistä lääkkeistä.

Lääkäri tarkistaa käyttämäsi lääkkeet ja varmistaa, ettet käytä lääkkeitä, joita ei saa ottaa samanaikaisesti Tyverb-in kanssa. Lääkäri kertoo sinulle mahdollisista vaihtoehtoisista lääkkeistä.

Tyverb-ruuan ja juoman kanssa

Älä juo greippimehua Tyverb-hoidon aikana. Lääkkeen vaikutus voi muuttua.

Raskaus ja imetys

Tyverb-in vaikutusta raskauden aikana ei tunneta. Älä käytä Tyverbiä, kun olet raskaana, ellei lääkäri erityisesti suosittele sen käyttöä.

- **Jos olet raskaana** tai suunnittelet raskautta, **kerro siitä lääkärille.**
- **Käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää**, jotta et tulisi raskaaksi Tyverb-hoidon aikana tai vähintään 5 päivän aikana viimeisen annoksen jälkeen.
- **Jos tulet raskaaksi** Tyverb-hoidon aikana, **kerro siitä lääkärille.**

Ei tiedetä, erittyykö Tyverb-äidinmaitoon. Älä imetä Tyverb-in käytön aikana äläkä vähintään 5 päivän aikana viimeisen annoksen jälkeen.

Jos imetät tai suunnittelet imettämistä, **kerro siitä lääkärille.**

- Jos olet epävarma, **kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa** ennen kuin aloitat Tyverb-in käytön.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sinun on itse arvioitava, pystytkö ajamaan moottoriajoneuvoa tai suoriutumaan muista tehtävistä, jotka vaativat tavanomaista suurempaa keskittymistä. Tyverb-in mahdolliset haittavaikutukset voivat vaikuttaa kykyysi ajaa autoa tai käyttää koneita. *Näitä haittavaikutuksia kuvataan kohdassa 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”.*

3. Miten Tyverb otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkäri määrää sopivan Tyverb-annoksen hoidettavan rintasyövän tyypistä riippuen.

Jos sinulle määrätään **Tyverbiä yhdessä kapesitabiinin kanssa**, tavanomainen annos on **5 Tyverb-tablettia päivässä** kerta-annoksena.

Jos sinulle määrätään **Tyverbiä yhdessä trastutsumabin kanssa**, tavanomainen annos on **4 Tyverb-tablettia päivässä** kerta-annoksena.

Jos sinulle määrätään **Tyverbiä yhdessä aromataasi-inhibiittorin kanssa**, tavanomainen annos on **6 Tyverb-tablettia päivässä** kerta-annoksena.

Ota määrätty annos joka päivä niin kauan kun lääkäri määrää.

Lääkäri kertoo sinulle toisen syöpälääkkeen annoksesta ja miten annos otetaan.

Tablettien ottaminen

- **Niele kaikki tabletit kokonaisina veden kanssa** yksi kerrallaan joka päivä samaan aikaan.
- **Tyverb tulisi ottaa vähintään tunti ennen ruokailua tai vähintään tunti ruokailun jälkeen.** On tärkeää, että otat tabletit samaan aikaan aterioiden suhteen – voit esimerkiksi aina ottaa tablettisi tunti ennen aamiaista.

Tyverb-hoidon aikana

- Lääkäri voi suositella annoksen pienentämistä tai keskeyttää hoidon väliaikaisesti sen mukaan, mitä haittavaikutuksia ilmenee.
- Lääkäri määrää sinut myös kokeisiin, joiden avulla seurataan sydämen ja maksan toimintaa ennen Tyverb-hoidon aloittamista ja hoidon aikana.

Jos otat enemmän Tyverbia kuin sinun pitäisi

Ota heti yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin. Jos mahdollista, näytä heille lääkepakkaus.

Jos unohtat ottaa Tyverbin

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota vain seuraava annos normaaliin aikaan.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vaikeat allergiset reaktiot

Tämä harvinainen haittavaikutus saattaa ilmaantua nopeasti enintään yhdelle ihmiselle tuhannesta.

Oireita voivat olla:

- ihottuma (mukaan lukien kutiseva, paukamainen ihottuma)
- epätavallinen hengityksen vinkuminen tai hengitysvaikeus
- turvonneet silmäluomet, huulet tai kieli
- lihas- tai nivelkipu
- kollapsi tai tajunnan menetys

Kerro heti lääkärille, jos saat jonkin näistä oireista. Älä ota enää lisää tabletteja.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattaa ilmaantua useammalle kuin yhdelle ihmiselle kymmenestä)

- ripuli (joka voi aiheuttaa kuivumista ja voi johtaa vaikeampiin komplikaatioihin)
Kerro lääkärille ripulista heti ensimmäisen oireen ilmaantuessa (löysä uloste), sillä on tärkeää, että saat välittömästi hoitoa. Kerro myös lääkärille heti, jos ripuli vaikeutuu. Ripuliriskin vähentämiseksi on lisää ohjeita kohdan 4 lopussa.
- ihottuma, kuiva iho, kutina
Kerro lääkärille, jos saat ihottuman. Ihottumariskin vähentämiseksi on lisää ohjeita kohdan 4 lopussa.

Muita hyvin yleisiä haittavaikutuksia ovat:

- ruokahaluttomuus
- pahoinvointi
- oksentelu
- väsymys, heikkouden tunne
- ruoansulatusvaivat
- ummetus
- suun arkuus / suun haavaumat
- vatsakipu
- univaikeudet
- selkäkipu
- käsien ja jalkojen kipu
- nivel- tai selkäkipu
- kämmenten tai jalkapohjien ihoreaktio (myös pistely, puutuminen, kipu, turvotus tai punoitus)
- yskä, hengenahdistus
- päänsärky
- nenäverenvuoto
- kuumat aallot
- epätavallinen hiustenlähtö tai hiusten oheneminen

Kerro lääkärille, jos jokin näistä haittavaikutuksista on vakava tai epämiellyttävä.

Yleiset haittavaikutukset (saattaa ilmaantua enintään yhdelle ihmiselle kymmenestä)

- vaikutukset sydämen toimintaan

Useimmissa tapauksissa sydämeen kohdistuvat vaikutukset eivät aiheuta oireita. Sydämen toimintaan liittyviä oireita joita voit saada, ovat todennäköisesti rytmihäiriöt ja hengenahdistus.

- Maksan toimintahäiriö, joka voi johtaa kutinaan, silmien tai ihon keltaisuuteen (keltatauti) tai virtsan tummuminen tai kipuun tai epämiellyttävään tunteeseen oikealla ylävatsan kohdalla.
- kynsiongelmat – kuten aristava infektiio ja kynsinauhan turvotus.

Kerro lääkärille, jos havaitset jonkun näistä oireista.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa ilmaantua enintään yhdelle ihmiselle sadasta)

- hoidon aiheuttama keuhkokuume, johon voi liittyä hengenahdistusta tai yskää.
 - **Kerro heti lääkärille, jos havaitset näitä oireita.**

Muita melko harvinaisia haittavaikutuksia ovat:

- verikokeissa ilmenevät maksan toiminnan muutokset (yleensä lieviä ja ohimeneviä).

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa ilmaantua enintään yhdelle ihmiselle tuhannesta)

- vaikeat allergiset reaktiot (katso kohdan 4 alkuosa)

Joidenkin haittavaikutusten yleisyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- sydämen rytmihäiriöt (sydämen sähköisen toiminnan muutos)
- vaikeat ihoreaktiot, joihin voi kuulua seuraavia oireita: ihottuma, ihon punoitus, huulten, silmien tai suun rakkulamuodostus, ihon kesiminen, kuume tai mikä tahansa näiden oireiden yhdistelmä.
- keuhkovaltimoiden verenpainetauti (keuhkovaltimoiden (verisuonten) verenpaineen kohoaminen).

Jos havaitset muita haittavaikutuksia

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu.

Ripuliriskin ja ihottumariskin vähentäminen

Tyverb voi aiheuttaa vaikeaa ripulia

Jos ripulia ilmaantuu Tyverb-hoidon aikana:

- juo paljon nestettä (8-10 lasillista päivässä), kuten vettä, urheilujuomia tai muita kirkkaita nesteitä
- syö vähärasvaista ruokaa, jossa on paljon proteiineja. Vältä rasvaisia tai mausteisia ruokia.
- syö keitettyjä vihanneksia raakojen vihannesten sijaan. Kuori hedelmät ennen syömistä.
- vältä maitoa ja maitotuotteita (mukaan lukien jäätelö)
- vältä luontaistuotteita (jotkut voivat aiheuttaa ripulia)

Kerro lääkärille, jos ripuli pitkittyy.

Tyverb voi aiheuttaa ihottumaa

Lääkäri tarkastaa ihosi ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana
Miten herkkää ihoa hoidetaan:

- pese puhdistusaineella, joka ei sisällä saippuaa
- käytä tuoksuttomia, hypoallergeenisia kauneudenhoitotuotteita
- käytä aurinkosuojavoiteita, joiden aurinkosuojakerroin on vähintään 30.

Kerro lääkärille, jos saat ihottuman.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tyverb-in säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa tai purkissa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Säilytä alle 30°C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tyverb sisältää

- Tyverbin vaikuttava aine on lapatinibi. Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää lapatinibiditosylaattimonohydraattia määrän, joka vastaa 250 mg:aa lapatinibia.
- Muut aineet ovat: mikrokiteinen selluloosa, povidoni (K30), natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), magnesiumstearaatti, hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), makrogoli 400, polysorbaatti 80, keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Tyverb kalvopäällysteiset tabletit ovat soikeita, kaksoiskuperia, keltaisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on teksti ”GS XJG”.

Tyverb on saatavana joko läpipainopakkauksissa tai purkeissa.

Läpipainopakkaukset

Yksi Tyverb-pakkaus sisältää 70 tai 84 tablettia alumiinikalvillisissa 10 tai 12 kappaleen läpipainopakkauksissa. Jokaisessa läpipainopakkauksessa on keskellä rei'itys, josta pakkaus voidaan jakaa 5 tai 6 tabletin liuskoiksi, pakkauskoosta riippuen.

Tyverbia on saatavana myös 140 tabletin kerrannaispakkauksina, joissa on kaksi 70 tabletin pakkausta.

Purkit

Tyverb on myös saatavana muovipurkeissa. Pakkauskoot 70, 84, 105 tai 140 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Glaxo Operations UK Ltd (toimii nimellä Glaxo Wellcome Operations), Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG 12 0DJ, Iso-Britannia.

Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero Burgos, Espanja
Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Iso-Britannia

Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25, D-90429 Nürnberg, Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/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 26 37 82 555

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

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Τämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.