

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tyverb 250 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene lapatinib ditosilato monoidrato, equivalente a lapatinib 250 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film (compressa).

Compresse rivestite con film, ovali, biconvesse, di colore giallo, con impresso su di un lato "GS XJG".

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Tyverb è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma mammario, il cui tumore sovraesprime l'HER2 (ErB2);

- in associazione con capecitabina nei pazienti con malattia avanzata o metastatica in progressione dopo che i pazienti abbiano ricevuto un trattamento che deve aver incluso antracicline e taxani ed una terapia con trastuzumab per malattia metastatica (vedere paragrafo 5.1).
- in associazione con trastuzumab nei pazienti con malattia metastatica negativa per il recettore ormonale in progressione dopo precedente(i) terapia(e) con trastuzumab in associazione achemioterapia (vedere paragrafo 5.1).
- in associazione con un inibitore dell'aromatasi, nelle donne in post-menopausa con malattia metastatica positiva per il recettore ormonale, per le quali al momento non è indicata la chemioterapia. Le pazienti nello studio registrativo non erano state trattate in precedenza con trastuzumab o con un inibitore dell'aromatasi (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Non sono disponibili dati sull'efficacia di questa associazione rispetto a trastuzumab in associazione a un inibitore dell'aromatasi in questa popolazione di pazienti.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento con Tyverb deve essere iniziato solo da un medico esperto nella somministrazione di medicinali anti-tumorali.

I tumori che sovraesprimono l'HER2 (ErbB2) sono definiti da IHC3+ o IHC2+ con amplificazione genica o dalla sola amplificazione genica. Lo stato HER2 deve essere definito utilizzando metodi accurati e validati.

## Posologia

### Posologia dell'associazione Tyverb / capecitabina

La dose raccomandata di Tyverb è di 1250 mg (ovvero cinque compresse) una volta al giorno in modo continuativo.

La dose raccomandata di capecitabina è di 2000 mg/m<sup>2</sup> al giorno suddivisa in 2 dosi, somministrate a distanza di 12 ore, nei giorni 1-14 di un ciclo di 21 giorni (vedere paragrafo 5.1). La capecitabina deve essere assunta con il cibo o entro 30 minuti dall'assunzione di cibo. Fare riferimento alle informazioni complete sulla prescrizione di capecitabina.

### Posologia dell'associazione Tyverb / trastuzumab

La dose raccomandata di Tyverb è di 1000 mg (ovvero quattro compresse) una volta al giorno in modo continuativo.

La dose raccomandata di trastuzumab è di 4 mg/kg somministrata come una dose endovenosa di carico seguita da una dose endovenosa settimanale di 2 mg/kg (vedere paragrafo 5.1). Fare riferimento alle informazioni complete sulla prescrizione di trastuzumab.

### Posologia dell'associazione Tyverb / inibitore dell'aromatasi

La dose raccomandata di Tyverb è di 1500 mg (ovvero sei compresse) una volta al giorno in modo continuativo.

Fare riferimento alle informazioni complete sulla prescrizione dell'inibitore dell'aromatasi somministrato in associazione per i dettagli sulla posologia.

### Ritardo nella somministrazione della dose e riduzione della dose

#### *Eventi cardiaci*

Tyverb deve essere sospeso nei pazienti con sintomi associati ad una diminuzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) pari o superiore al grado 3 dei *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE) o se la LVEF si riduce al di sotto del valore minimo normale (vedere paragrafo 4.4). Si può riprendere la somministrazione di Tyverb ad una dose ridotta (750 mg al giorno se somministrato con trastuzumab, 1000 mg al giorno se somministrato con capecitabina o 1250 mg al giorno se somministrato con un inibitore dell'aromatasi) dopo almeno 2 settimane e se la LVEF ritorna normale e i pazienti sono asintomatici.

#### *Malattia polmonare interstiziale / polmonite*

Tyverb deve essere interrotto nei pazienti che presentano sintomi polmonari che siano pari o superiori al grado 3 NCI CTCAE (vedere paragrafo 4.4).

#### *Diarrea*

La somministrazione di Tyverb deve essere interrotta nei pazienti con diarrea di grado 3 NCI CTCAE o grado 1 o 2 con complicanze (crampi addominali da moderati a severi, nausea o vomito maggiori o uguali al grado 2 NCI CTCAE, riduzione del *performance status*, febbre, sepsi, neutropenia, sanguinamento evidente o disidratazione) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Tyverb può essere reintrodotta ad una dose più bassa (ridotta da 1000 mg/die a 750 mg/die, da 1250 mg/die a 1000 mg/die o da 1500 mg/die a 1250 mg/die) quando la diarrea si riduce al grado 1 o inferiore. La somministrazione di Tyverb deve essere interrotta in modo permanente nei pazienti con diarrea di grado 4 NCI CTCAE.

### *Altre forme di tossicità*

Possono essere prese in considerazione la sospensione o l'interruzione della somministrazione delle dosi di Tyverb nel caso un paziente sviluppi una tossicità uguale o superiore al grado 2 dei NCI CTCAE. La somministrazione può iniziare di nuovo alla dose di 1000 mg al giorno se somministrato con trastuzumab, di 1250 mg al giorno se somministrato con capecitabina o di 1500 mg al giorno se somministrato con un inibitore dell'aromatasi, nel caso la tossicità migliori al livello pari o inferiore al grado 1. Nel caso la tossicità si dovesse ripresentare, la somministrazione di Tyverb deve essere iniziata di nuovo ad una dose più bassa (750 mg al giorno se somministrato con trastuzumab, 1000 mg al giorno se somministrato con capecitabina o 1250 mg al giorno se somministrato con un inibitore dell'aromatasi).

### *Compromissione renale*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. Si consiglia cautela nei pazienti con compromissione renale severa in quanto non vi è esperienza con Tyverb in questa popolazione (vedere paragrafo 5.2).

### *Compromissione epatica*

Se le alterazioni della funzionalità epatica sono severe, la somministrazione di Tyverb deve essere interrotta e i pazienti non devono essere più trattati (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione di Tyverb a pazienti con compromissione epatica da moderata a severa deve avvenire con cautela a causa del conseguente aumento dell'esposizione al medicinale. Nei pazienti con compromissione epatica non sono disponibili dati sufficienti per poter fornire una raccomandazione sull'aggiustamento delle dosi (vedere paragrafo 5.2).

### Anziani

Esistono dati limitati sull'utilizzo di Tyverb / capecitabina e Tyverb / trastuzumab nei pazienti di età  $\geq 65$  anni.

Nello studio clinico di fase III di Tyverb in associazione con letrozolo, il 44 % del numero totale dei pazienti con carcinoma mammario metastatico positivo per il recettore ormonale (*Intent to treat population* N=642) era di età  $\geq 65$  anni. Non sono state osservate nel complesso differenze nella efficacia e nella sicurezza dell'associazione di Tyverb e letrozolo tra questi pazienti e i pazienti di età  $< 65$  anni.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Tyverb nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Tyverb è per uso orale

La dose giornaliera di Tyverb non deve essere suddivisa. Tyverb deve essere assunto almeno un'ora prima, o almeno un'ora dopo, l'assunzione di cibo. Per minimizzare la variabilità nel singolo paziente, la somministrazione di Tyverb deve essere standardizzata in relazione all'assunzione di cibo, per esempio deve essere sempre assunto un'ora prima di un pasto (vedere paragrafi 4.5 e 5.2 per le informazioni sull'assorbimento).

Le dosi omesse non devono essere integrate e il dosaggio deve essere ripristinato con la successiva dose giornaliera prevista (vedere paragrafo 4.9).

Consultare le informazioni complete sulla prescrizione dei medicinali somministrati in associazione per i dettagli relativi alla loro posologia, inclusi ogni riduzione della dose, controindicazione o informazione sulla sicurezza.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

I dati hanno mostrato che Tyverb associato a chemioterapia è meno efficace di trastuzumab quando associato a chemioterapia.

#### Tossicità cardiaca

Lapatinib è stato associato a segnalazioni di riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) (vedere paragrafo 4.8). Lapatinib non è stato valutato in pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica. Deve essere usata cautela nel caso che Tyverb sia somministrato a pazienti con condizioni che possano ridurre la funzione ventricolare sinistra (inclusa la somministrazione concomitante con medicinali potenzialmente cardi tossici). La valutazione della funzionalità cardiaca, inclusa la determinazione della LVEF, deve essere effettuata in tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento con Tyverb per assicurarsi che il paziente abbia una LVEF basale entro i limiti normali. Si deve continuare a valutare la LVEF durante il trattamento con Tyverb per assicurarsi che la LVEF non si riduca a livelli non accettabili (vedere paragrafo 4.2). In alcuni casi la riduzione della LVEF può essere severa e portare ad insufficienza cardiaca. Sono stati riportati casi fatali, la relazione di causa ed effetto dei decessi non è certa. Negli studi del programma di sviluppo clinico di lapatinib, eventi cardiaci che includevano riduzioni del LVEF sono stati segnalati in circa l'1 % dei pazienti. Riduzioni sintomatiche del LVEF sono state osservate in circa lo 0,3% dei pazienti che ricevevano lapatinib. Tuttavia, quando lapatinib è stato somministrato in associazione con trastuzumab come trattamento della malattia metastatica, nello studio clinico principale, l'incidenza degli eventi cardiaci che includevano riduzioni del LVEF è stata maggiore (7 %) rispetto al braccio lapatinib da solo (2 %). Gli eventi cardiaci osservati in questo studio sono stati confrontabili come natura e severità a quelli precedentemente osservati con lapatinib.

Un prolungamento concentrazione dipendente dell'intervallo QTc è stato dimostrato in uno studio dedicato crossover controllato con placebo in soggetti con tumori solidi avanzati.

Deve essere usata cautela nel caso Tyverb venga somministrato a pazienti con condizioni che possono dar luogo ad un prolungamento del QT (incluse ipopotassiemia, ipomagnesemia e sindrome congenita del QT lungo), somministrazione concomitante di altri medicinali noti per causare prolungamento del QT, o condizioni che aumentano l'esposizione a lapatinib, come la somministrazione concomitante di potenti inibitori di CYP3A4. L'ipopotassiemia e l'ipomagnesemia devono essere corrette prima del trattamento. Devono essere eseguiti elettrocardiogrammi con misurazione QT prima e una o due settimane dopo l'inizio della terapia con Tyverb. Deve essere preso in considerazione anche l'ECG quando clinicamente indicato, ad es. dopo l'inizio di un trattamento concomitante che può influenzare la QT o che può interagire con lapatinib.

#### Malattia polmonare interstiziale e polmonite

Lapatinib è stato associato a segnalazioni di tossicità polmonare che comprendevano malattia polmonare interstiziale e polmonite (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere controllati per la comparsa dei sintomi di tossicità polmonare (dispnea, tosse, febbre) e il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che presentano sintomi NCI CTCAE di grado 3 o maggiore. La tossicità polmonare può essere severa e portare ad insufficienza respiratoria. Sono stati riportati casi fatali, la relazione di causa ed effetto dei decessi non è certa.

## Epatotossicità

Con l'utilizzo di Tyverb si è manifestata epatotossicità che può essere, in rari casi, fatale. L'epatotossicità può presentarsi da giorni a molti mesi dopo l'inizio del trattamento. All'inizio del trattamento, i pazienti devono essere avvertiti della potenziale epatotossicità. La funzionalità epatica (transaminasi, bilirubina e fosfatasi alcalina) deve essere monitorata prima dell'inizio del trattamento ed in seguito mensilmente, o come indicato clinicamente. Se le alterazioni della funzionalità epatica sono severe, la somministrazione di Tyverb deve essere interrotta e i pazienti non devono essere più trattati. I pazienti portatori degli alleli HLA DQA1\*02:01 e DRB1\*07:01 hanno un rischio maggiore di epatotossicità associata a Tyverb. In un ampio studio clinico randomizzato di Tyverb in monoterapia (n=1194), la frequenza cumulativa di danni epatici severi (ALT > 5 volte il limite superiore del normale, NCI CTCAE grado 3) a 1 anno di trattamento è stata complessivamente del 2,8 %. La frequenza cumulativa nei portatori degli alleli DQA1\*02:01 e DRB1\*07:01 è stata del 10,3 % e nei non-portatori è stata dello 0,5 %. Lo stato di portatore degli alleli a rischio HLA è comune (dal 15 al 25 %) nelle popolazioni caucasiche, asiatiche, africane e ispaniche ma è più basso (1 %) nelle popolazioni giapponesi.

È richiesta cautela nel caso Tyverb sia prescritto a pazienti con compromissione epatica moderata o severa e a pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

## Diarrea

È stata riportata diarrea, anche severa, con il trattamento con Tyverb (vedere paragrafo 4.8). La diarrea può essere potenzialmente pericolosa per la vita se accompagnata da disidratazione, compromissione renale, neutropenia e/o squilibri elettrolitici e sono stati riportati casi fatali. La diarrea generalmente si presenta precocemente durante il trattamento con Tyverb, circa la metà dei pazienti con diarrea presentano la prima comparsa di diarrea entro 6 giorni. Questa generalmente dura 4-5 giorni. La diarrea indotta da Tyverb è generalmente di grado inferiore, in quanto diarrea severa di grado 3 e 4 NCI CTCAE si presenta in < 10 % e < 1 % dei pazienti rispettivamente. All'inizio del trattamento si devono definire le caratteristiche intestinali del paziente e qualsiasi altro sintomo (ad esempio febbre, dolori crampiformi, nausea, vomito, capogiri e sete) per consentire di identificare le variazioni durante il trattamento ed aiutare ad identificare i pazienti a maggior rischio di diarrea. I pazienti devono essere istruiti a riferire prontamente qualsiasi modifica delle caratteristiche intestinali. Nei casi potenzialmente severi di diarrea si deve prendere in considerazione la conta dei neutrofili e la misurazione della temperatura corporea. È importante il trattamento preventivo della diarrea con medicinali anti-diarroici. Casi severi di diarrea possono richiedere la somministrazione di elettroliti e liquidi per via orale o endovenosa, l'uso di antibiotici quali i fluorochinoloni (specialmente se la diarrea persiste oltre le 24 ore, è presente febbre, o neutropenia di grado 3 o 4) e l'interruzione o la sospensione della terapia con Tyverb (vedere paragrafo 4.2 - ritardo nella somministrazione della dose e riduzione della dose – diarrea).

## Reazioni cutanee gravi

Sono state segnalate reazioni cutanee gravi con Tyverb. Interrompere il trattamento con Tyverb se si sospettano eritema multiforme o reazioni pericolose per la vita quali sindrome di Stevens-Johnson, o necrolisi epidermica tossica (es. eruzione cutanea progressiva frequentemente con vesciche o lesioni delle mucose)

## Trattamento concomitante con inibitori o induttori del CYP3A4

Il trattamento concomitante con induttori del CYP3A4 deve essere evitato a causa del rischio di riduzione dell'esposizione a lapatinib (vedere paragrafo 4.5).

Il trattamento concomitante con forti inibitori del CYP3A4 deve essere evitato a causa del rischio di aumento dell'esposizione a lapatinib (vedere paragrafo 4.5).

Durante il trattamento con Tyverb si deve evitare l'assunzione di succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di Tyverb con medicinali somministrati per via orale con finestra terapeutica ristretta che siano substrati di CYP3A4 e/o CYP2C8 deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

Il trattamento concomitante con sostanze che aumentano il pH gastrico deve essere evitato, in quanto la solubilità e l'assorbimento di lapatinib possono diminuire (vedere paragrafo 4.5).

#### Tyverb contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Effetti di altri medicinali su lapatinib

Lapatinib è metabolizzato soprattutto dal CYP3A (vedere paragrafo 5.2).

In volontari sani che assumevano ketoconazolo, un forte inibitore del CYP3A4, alla dose di 200 mg due volte al giorno per 7 giorni, l'esposizione sistemica a lapatinib (100 mg al giorno) risultava aumentata di circa 3,6 volte, e l'emivita era aumentata di 1,7 volte. La somministrazione concomitante di Tyverb con forti inibitori del CYP3A4 (ad esempio ritonavir, saquinavir, telitromicina, ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, nefazodone) deve essere evitata. La somministrazione concomitante di Tyverb con moderati inibitori del CYP3A4 deve essere effettuata con cautela e deve essere attentamente controllata la comparsa di reazioni avverse.

In volontari sani che assumevano carbamazepina, un induttore del CYP3A4, alle dosi di 100 mg due volte al giorno per 3 giorni e 200 mg due volte al giorno per 17 giorni, l'esposizione sistemica a lapatinib risultava ridotta a circa il 72 %. La somministrazione concomitante di Tyverb con noti induttori del CYP3A4 (ad esempio rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoina, o *Hypericum perforatum* [erba di San Giovanni]) deve essere evitata.

Lapatinib è un substrato per le proteine di trasporto Pgp e BCRP. Gli inibitori (ketoconazolo, itraconazolo, chinidina, verapamil, ciclosporina e eritromicina) e gli induttori (rifampicina e erba di San Giovanni) di queste proteine possono alterare l'esposizione e/o la distribuzione di lapatinib (vedere paragrafo 5.2).

La solubilità di lapatinib è pH-dipendente. Il trattamento concomitante con sostanze che aumentano il pH gastrico deve essere evitato, in quanto la solubilità e l'assorbimento di lapatinib possono diminuire. Il pre-trattamento con un inibitore di pompa protonica (esomeprazolo) ha ridotto l'esposizione a lapatinib in media del 27 % (range: dal 6 % al 49 %). Questo effetto si riduce con l'aumentare dell'età da 40 a 60 anni circa.

#### Effetti di lapatinib su altri medicinali

A concentrazioni clinicamente rilevanti, lapatinib *in vitro* inibisce il CYP3A4. La somministrazione concomitante di Tyverb con midazolam somministrato per via orale ha determinato un aumento di circa il 45 % della AUC di midazolam. Non vi è stato un aumento clinicamente significativo della AUC quando midazolam è stato somministrato per via endovenosa. La somministrazione concomitante di Tyverb con medicinali somministrati per via orale con finestra terapeutica ristretta, che siano substrati del CYP3A4 (ad esempio cisapride, pimozide e chinidina), deve essere evitata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

A concentrazioni clinicamente rilevanti, lapatinib *in vitro* inibisce il CYP2C8. La somministrazione concomitante di Tyverb con medicinali con finestra terapeutica ristretta, che siano substrati del CYP2C8 (ad esempio repaglinide), deve essere evitata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

La somministrazione concomitante di lapatinib con paclitaxel per via endovenosa ha aumentato l'esposizione a paclitaxel del 23 %, a causa dell'inibizione da parte di lapatinib del CYP2C8 e/o del Pgp. Negli studi clinici con questa associazione è stato osservato un aumento dell'incidenza e della severità di diarrea e neutropenia. Si consiglia cautela se lapatinib è somministrato in concomitanza con paclitaxel.

La somministrazione concomitante di lapatinib con docetaxel per via endovenosa non ha alterato in modo significativo l'AUC o la  $C_{max}$  di entrambe le sostanze attive. Tuttavia, sono aumentati i casi di neutropenia indotta da docetaxel.

La somministrazione concomitante di Tyverb con irinotecan (quando somministrato come parte del regime FOLFIRI) ha determinato un aumento di circa il 40 % della AUC di SN-38, il metabolita attivo di irinotecan. L'esatto meccanismo di questa interazione non è noto, ma si ritiene sia dovuto all'inibizione da parte di lapatinib di una o più proteine di trasporto. Le reazioni avverse devono essere attentamente monitorate se Tyverb è somministrato in concomitanza con irinotecan, e deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di irinotecan.

Lapatinib inibisce la proteina di trasporto Pgp *in vitro* a concentrazioni clinicamente rilevanti. La somministrazione concomitante di lapatinib con digossina somministrata oralmente ha determinato un aumento di circa l'80 % della AUC di digossina. Si deve somministrare lapatinib con cautela quando lo si somministra in concomitanza a medicinali con stretta finestra terapeutica che sono substrati di Pgp, e si deve considerare una riduzione della dose del substrato di Pgp.

Lapatinib inibisce le proteine di trasporto BCRP e OATP1B1 *in vitro*. La rilevanza clinica di questo effetto non è stata valutata. Non si può escludere che lapatinib influisca sulla farmacocinetica dei substrati di BCRP (ad esempio topotecan) e OATP1B1 (ad esempio rosuvastatina) (vedere paragrafo 5.2).

La somministrazione concomitante di Tyverb con capecitabina, letrozolo o trastuzumab non altera in modo significativo la farmacocinetica di tali medicinali (o dei metaboliti di capecitabina) o di lapatinib.

#### Interazioni con cibo e bevande

La biodisponibilità di lapatinib è aumentata dal cibo fino a circa 4 volte, in base, ad esempio, al contenuto di grassi del pasto. Inoltre, in base al tipo di cibo, la biodisponibilità è maggiore di circa 2-3 volte quando lapatinib è assunto 1 ora dopo il cibo in confronto ad 1 ora prima del primo pasto del giorno (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Il succo di pompelmo può inibire il CYP3A4 nella parete intestinale e aumentare la biodisponibilità di lapatinib e pertanto deve essere evitato durante il trattamento con Tyverb.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere avvertite di utilizzare un'adeguata contraccezione e di evitare la gravidanza durante il trattamento con Tyverb e per almeno 5 giorni dopo l'ultima dose.



## Gravidanza

Non vi sono dati adeguati sull'utilizzo di Tyverb nelle donne in gravidanza. Studi nell'animale hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

Tyverb non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario.

## Allattamento

Non è stata accertata la sicurezza dell'impiego di Tyverb durante l'allattamento. Non è noto se lapatinib sia escreto nel latte umano. Nel ratto, è stato osservato ritardo nella crescita della prole che era stata esposta a lapatinib attraverso il latte materno. L'allattamento al seno deve essere interrotto nelle donne in terapia con Tyverb e per almeno 5 giorni dopo l'ultima dose.

## Fertilità

Non vi sono dati adeguati sull'uso di Tyverb in donne in età fertile.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Tyverb non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Effetti negativi su tali attività non possono essere previsti sulla base della farmacologia di lapatinib. Si deve tenere presente lo stato clinico del paziente ed il profilo di sicurezza di lapatinib quando si prende in considerazione la capacità del paziente di svolgere attività che richiedano capacità cognitive, motorie o di giudizio.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di lapatinib è stata valutata in monoterapia o in associazione con altri chemioterapici, per diverse forme di tumore, in più di 20.000 pazienti, inclusi 198 pazienti trattati con lapatinib in associazione con capecitabina, 149 pazienti trattati con lapatinib in associazione con trastuzumab e 654 pazienti trattati con lapatinib in associazione con letrozolo (vedere paragrafo 5.1).

Le reazioni avverse più comuni (> 25 %) durante la terapia con lapatinib sono state eventi gastrointestinali (quali diarrea, nausea e vomito) ed eruzione cutanea. Eritrodisestesia palmo-plantare (PPE) è stata anche comune (> 25 %) quando lapatinib era somministrato in associazione con capecitabina. L'incidenza di PPE è risultata simile nel braccio di trattamento lapatinib più capecitabina e in quello capecitabina da sola. La diarrea è stato l'effetto indesiderato più comune che ha portato all'interruzione del trattamento, quando lapatinib era somministrato in associazione con capecitabina, o con letrozolo.

Nessuna ulteriore reazione avversa è risultata associata con lapatinib in associazione a trastuzumab. Si è verificato un aumento dell'incidenza di tossicità cardiaca, ma tali eventi erano comparabili per natura e severità a quelli riportati dal programma clinico di lapatinib (vedere paragrafo 4.4 - tossicità cardiaca). Questi dati si basano sull'esposizione a tale associazione in 149 pazienti nello studio principale.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate per avere una associazione causale con lapatinib da solo o lapatinib in associazione con capecitabina, trastuzumab o letrozolo.

La seguente convenzione è stata utilizzata per la classificazione della frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10000$ ), non nota (non è possibile stimarla dai dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Raro	Reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi (vedere paragrafo 4.3)
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Molto comune	Anoressia
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Molto comune	Insonnia*
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Molto comune	Cefalea <sup>†</sup>
Comune	Cefalea*
<b>Patologie cardiache</b>	
Comune	Frazione di eiezione ventricolare sinistra diminuita (vedere paragrafo 4.2 - riduzione della dose - eventi cardiaci e paragrafo 4.4).
Non nota	Aritmie ventricolari/torsioni di punta, QT dell'elettrocardiogramma prolungato
<b>Patologie vascolari</b>	
Molto comune	Vampata di calore <sup>†</sup>
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Molto comune	Epistassi <sup>†</sup> , tosse <sup>†</sup> , dispnea <sup>†</sup> .
Non comune	Malattia polmonare interstiziale/polmonite.
Non nota	Ipertensione arteriosa polmonare**.
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Molto comune	Diarrea, che può portare a disidratazione (vedere paragrafo 4.2 - ritardo nella somministrazione della dose e riduzione della dose - altre forme di tossicità e paragrafo 4.4), nausea, vomito, dispepsia*, stomatite*, stipsi*, dolore addominale*.
Comune	Stipsi <sup>†</sup>
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Comune	Iperbilirubinemia, epatotossicità (vedere paragrafo 4.4).
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Molto comune	Eruzione cutanea (compresa dermatite acneiforme) (vedere paragrafo 4.2 - ritardo nella somministrazione della dose e riduzione della dose - altre forme di tossicità), cute secca* <sup>†</sup> , eritrodisestesia palmo-plantare*, alopecia <sup>†</sup> , prurito <sup>†</sup> .
Comune	Alterazioni delle unghie inclusa paronichia, ragadi cutanee.
Non nota	Reazioni cutanee gravi, comprese sindrome di Stevens Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN)**
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Molto comune	Dolore a un arto* <sup>†</sup> , dolore dorsale* <sup>†</sup> , artralgia <sup>†</sup> .
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Molto comune	Stanchezza, infiammazione della mucosa*, astenia <sup>†</sup> .

\* Queste reazioni avverse sono state osservate quando lapatinib era somministrato in associazione con capecitabina.

† Queste reazioni avverse sono state osservate quando lapatinib era somministrato in associazione con letrozolo.

\*\* Reazioni avverse da segnalazioni spontanee e da letteratura

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### Riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra e prolungamento dell'intervallo QT

La riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) è stata riportata nell'1 % circa dei pazienti ed è risultata asintomatica in più del 70 % dei casi. La riduzione del LVEF si è risolta o è migliorata in più del 70 % dei casi, nel 60 % circa di questi con la sospensione del trattamento con lapatinib, e nel 40 % circa dei casi lapatinib è stato continuato. La riduzione sintomatica del LVEF è stata osservata nello 0,3 % circa dei pazienti trattati con lapatinib in monoterapia o in associazione con altri medicinali antitumorali. Le reazioni avverse osservate comprendevano dispnea, insufficienza cardiaca e palpitazioni. Complessivamente il 58 % di questi pazienti sintomatici si ristabiliva. La riduzione del LVEF è stata riportata nel 2,5 % dei pazienti trattati con lapatinib in associazione con capecitabina, in confronto all'1,0 % con capecitabina da sola. Riduzioni di LVEF sono state riportate nel 3,1 % dei pazienti trattati con lapatinib in associazione con letrozolo, in confronto all'1,3 % dei pazienti trattati con letrozolo più placebo. Riduzioni del LVEF sono state segnalate nel 6,7 % dei pazienti che hanno ricevuto lapatinib in associazione con trastuzumab, in confronto al 2,1 % dei pazienti che hanno ricevuto lapatinib da solo.

Un prolungamento concentrazione dipendente del QTcF (medio massimo  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  8.75 ms; 90% IC 4,08, 13,42) è stato osservato in uno studio dedicato al QT in pazienti con tumori solidi in stadio avanzato (vedere paragrafo 4.4).

### Diarrea

La diarrea si è presentata nel 65 % circa dei pazienti trattati con lapatinib in associazione con capecitabina, nel 64 % dei pazienti trattati con lapatinib in associazione con letrozolo e nel 62 % dei pazienti trattati con lapatinib in associazione con trastuzumab. La maggior parte dei casi di diarrea è stata di grado 1 o 2 e non ha dato luogo alla interruzione del trattamento con lapatinib. La diarrea risponde bene al trattamento preventivo (vedere paragrafo 4.4). Tuttavia, sono stati riportati alcuni casi di compromissione renale secondaria a severa disidratazione dovuta a diarrea.

### Eruzione cutanea

L'eruzione cutanea si è presentata nel 28 % circa dei pazienti trattati con lapatinib in associazione con capecitabina, nel 45 % dei pazienti trattati con lapatinib in associazione con letrozolo e nel 23 % dei pazienti trattati con lapatinib in associazione con trastuzumab. L'eruzione cutanea è stata generalmente di grado lieve e non ha portato alla interruzione del trattamento con lapatinib. Si suggerisce ai medici prescrittori di effettuare un esame della cute, prima di iniziare il trattamento e regolarmente durante il trattamento. I pazienti che hanno presentato reazioni cutanee devono essere incoraggiati ad evitare l'esposizione alla luce del sole e ad applicare creme solari ad ampio spettro con un Fattore di Protezione Solare (SPF)  $\geq 30$ . Se si presenta una reazione cutanea, si deve effettuare un esame di tutto il corpo ad ogni visita fino ad un mese dopo la risoluzione. I pazienti con reazioni cutanee estese e persistenti devono essere inviati ad un dermatologo.

### Epatotossicità

Il rischio di epatotossicità indotta da lapatinib è stato associato con lo stato di portatore degli alleli HLA DQA1\*02:01 e DRB1\*07:01 (vedere paragrafo 4.4).

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

## 4.9 Sovradosaggio

Non vi è uno specifico antidoto per l'inibizione della fosforilazione tirosinica da parte di EGFR (ErbB1) e/o HER2 (ErbB2). La dose orale massima di lapatinib somministrata negli studi clinici è stata di 1800 mg una volta al giorno.

Sono stati riportati casi asintomatici e sintomatici di sovradosaggio in pazienti in trattamento con Tyverb. Nei pazienti che hanno assunto fino a 5000 mg di lapatinib, i sintomi osservati includono noti eventi associati a lapatinib (vedere paragrafo 4.8) e in alcuni casi dolore al cuoio capelluto e/o infiammazione delle mucose.

In un singolo caso di un paziente che ha assunto 9000 mg di Tyverb, è stata osservata anche tachicardia sinusale (con ECG altrimenti normale).

Lapatinib non è escreto in modo significativo per via renale ed è altamente legato alle proteine plasmatiche, pertanto non si prevede che l'emodialisi sia un metodo efficace per aumentare l'eliminazione di lapatinib.

Ulteriori trattamenti devono essere conformi alle indicazioni cliniche o alle raccomandazioni dei centri antiveleni nazionali, ove disponibili.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, inibitori della tirosin-chinasi del recettore 2 (HER2) del fattore di crescita umano dell'epidermide, codice ATC: L01EH01.

#### Meccanismo d'azione

Lapatinib, un 4-anilinochinazolina, è un inibitore della tirosin chinasi intracellulare di entrambi i recettori EGFR (ErbB1) e HER2 (ErbB2) (valori stimati di  $K_i^{app}$  di 3nM e 13nM, rispettivamente), con una lenta dissociazione da questi recettori (emivita uguale o superiore a 300 minuti). Lapatinib inibisce la crescita ErbB-indotta delle cellule tumorali *in vitro* e in vari modelli animali.

L'associazione di lapatinib a trastuzumab associa meccanismi d'azione complementari oltre a meccanismi di resistenza non sovrapponibili. Gli effetti inibitori sulla crescita di lapatinib sono stati valutati su linee cellulari condizionate da trastuzumab. Lapatinib ha mantenuto un'attività significativa su linee cellulari di tumore mammario HER2 amplificate, selezionate per la crescita a lungo termine in un mezzo contenente trastuzumab *in vitro* e ha agito in maniera sinergica in associazione con trastuzumab in queste linee cellulari.

## Efficacia e sicurezza clinica

### Trattamento di associazione con Tyverb e capecitabina

L'efficacia e la sicurezza di Tyverb in associazione con capecitabina in pazienti affette da carcinoma mammario con un *performance status* buono, sono state valutate in uno studio di fase III, randomizzato. Le pazienti eleggibili per l'arruolamento erano affette da carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico, in progressione dopo precedente trattamento che includeva taxani, antracicline e trastuzumab, e presentavano sovraespressione dell'HER2. La LVEF è stata valutata in tutti i pazienti (tramite ecocardiogramma [Echo] o *multi gated acquisition scan* [MUGA]) prima dell'inizio del trattamento con Tyverb, per assicurarsi che la LVEF basale rimanesse entro il *range* standard di normalità. Nello studio clinico la LVEF è stata monitorata ad intervalli di circa otto settimane durante il trattamento con Tyverb per assicurarsi che non diminuisse al di sotto dei limiti inferiori della norma. La maggior parte delle riduzioni di LVEF (maggiori del 60 % degli eventi) è stata osservata durante le prime nove settimane di trattamento, tuttavia erano disponibili dati limitati sull'esposizione a lungo termine.

I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con Tyverb 1250 mg una volta al giorno (in modo continuo) più capecitabina (2000 mg/m<sup>2</sup> al giorno, nei giorni 1-14, ogni 21 giorni), o al trattamento con capecitabina da sola (2500 mg/m<sup>2</sup> al giorno, nei giorni 1-14, ogni 21 giorni). L'endpoint primario è stato il tempo alla progressione (TTP, *time to progression*). La valutazione è stata condotta dagli sperimentatori degli studi e da un gruppo indipendente di revisione, in cieco rispetto al trattamento. Lo studio è stato interrotto sulla base dei risultati di un'analisi ad interim pianificata in precedenza, che ha mostrato un miglioramento del TTP nei pazienti che ricevevano Tyverb più capecitabina. Tra il tempo dell'analisi ad interim e l'interruzione dell'arruolamento, ulteriori 75 pazienti sono stati arruolati nello studio. L'analisi degli sperimentatori basata sui dati alla fine del trattamento viene presentata nella Tabella 1.

**Tabella 1** Dati sul Tempo alla progressione dallo Studio EGF100151 (Tyverb / capecitabina)

	Analisi degli sperimentatori	
	Tyverb (1250 mg/die) + capecitabina (2000 mg/m <sup>2</sup> /die), giorni 1-14 ogni 21 giorni	Capecitabina (2500 mg/m <sup>2</sup> /die), giorni 1-14 ogni 21 giorni
	(N = 198)	(N = 201)
<b>Numero di eventi (progressioni)</b>	121	126
<b>TTP mediana, in settimane</b>	23,9	18,3
Hazard Ratio	0,72	
(95 % IC)	(0,56; 0,92)	
p value	0,008	

L'analisi indipendente dei dati ha anche dimostrato che Tyverb somministrato in associazione con capecitabina ha aumentato in modo significativo il tempo alla progressione (*Hazard Ratio*: 0,57 [95 % IC 0,43; 0,77] p=0,0001) in confronto a capecitabina da sola.

I risultati di un'analisi aggiornata al 28 settembre 2007 dei dati dell'*overall survival* (OS; sopravvivenza complessiva) sono riportati nella Tabella 2.

**Tabella 2** Dati di *Overall survival* dallo Studio EGF100151 (Tyverb / capecitabina)

	<b>Tyverb (1250 mg/die) + capecitabina (2000 mg/m<sup>2</sup>/die), giorni 1-14 ogni 21 giorni</b>	<b>Capecitabina (2500 mg/m<sup>2</sup>/die), giorni 1-14 ogni 21 giorni</b>
	(N = 207)	(N = 201)
<b>Numero dei decessi</b>	148	154
<b>Overall survival mediana, in settimane</b>	74,0	65,9
Hazard Ratio	0,9	
(95 % IC)	(0,71; 1,12)	
p value	0,3	

Nel braccio in associazione, vi sono state 4 progressioni (2 %) che hanno interessato il sistema nervoso centrale, in confronto alle 13 progressioni (6 %) del braccio di capecitabina da sola.

Sono disponibili dati sulla efficacia e la sicurezza di Tyverb in associazione con capecitabina rispetto a trastuzumab in associazione con capecitabina. Uno studio randomizzato di Fase III (EGF111438) (N=540) ha confrontato l'effetto dei due regimi sull'incidenza della prima progressione avente come sede il SNC in donne con tumore metastatico della mammella con sovraespressione HER2. Le pazienti sono state randomizzate a Tyverb 1250 mg una volta al giorno (in modo continuo) più capecitabina (2000 mg/m<sup>2</sup> al giorno nei giorni 1-14 ogni 21 giorni), o trastuzumab (dose di carico di 8 mg/kg seguiti da infusioni di 6 mg/kg ad intervalli di tre settimane) più capecitabina (2500 mg/m<sup>2</sup> al giorno, nei giorni 1-14, ogni 21 giorni). La randomizzazione è stata stratificata in base a precedenti trattamenti con trastuzumab e sul numero dei precedenti trattamenti per malattia metastatica. Lo studio è stato interrotto in quanto l'analisi ad interim (N=475) ha mostrato una bassa incidenza di eventi del SNC e una efficacia superiore nel braccio trastuzumab più capecitabina in termini di *progression-free survival* (PFS; sopravvivenza libera da progressione) e *overall survival* (vedere i risultati dell'analisi finale nella Tabella 3).

Nel braccio Tyverb più capecitabina 8 pazienti (3,2 %) hanno presentato come sede di prima progressione il SNC, in confronto a 12 pazienti (4,8 %) nel braccio trastuzumab più capecitabina.

Lapatinib ha mostrato un'attività modesta, in termini di risposta oggettiva, nel trattamento di metastasi localizzate nel SNC. Nella prevenzione delle metastasi del SNC nel trattamento del tumore al seno metastatico ed iniziale, l'attività osservata è stata limitata.

**Tabella 3** Analisi basata sulla valutazione dello sperimentatore del *progression-free survival* e dell'*overall survival*

	PFS valutata dallo sperimentatore		Overall survival	
	Tyverb (1250 mg/die) + capecitabina (2000 mg/m <sup>2</sup> /die, giorni 1-14 ogni 21 giorni)	Trastuzumab (dose di carico di 8 mg/kg seguita da infusioni di 6 mg/kg ad intervalli di 3 settimane) + capecitabina (2500 mg/m <sup>2</sup> /die, giorni 1-14 ogni 21 giorni)	Tyverb (1250 mg/die) + capecitabina (2000 mg/m <sup>2</sup> /die, giorni 1-14 ogni 21 giorni)	Trastuzumab (dose di carico di 8 mg/kg seguita da infusioni di 6 mg/kg ad intervalli di 3 settimane) + capecitabina (2500 mg/m <sup>2</sup> /die, giorni 1-14 ogni 21 giorni)
<b>Popolazione ITT</b>				
N	271	269	271	269
Numero (%) con evento <sup>1</sup>	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
<b>Stima Kaplan-Meier, mesi<sup>a</sup></b>				
Mediana (95 % IC)	6,6 (5,7, 8,1)	8,0 (6,1, 8,9)	22,7 (19,5, -)	27,3 (23,7, -)
<b>Hazard ratio stratificato<sup>b</sup></b>				
HR (95 % IC)	1,30 (1,04, 1,64)		1,34 (0,95, 1,90)	
<i>p-value</i>	0,021		0,095	
<b>Soggetti che hanno ricevuto in precedenza trastuzumab*</b>				
N	167	159	167	159
Numero (%) con evento <sup>1</sup>	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Mediana (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 % IC)	1,13 (0,85, 1,50)		1,18 (0,76, 1,83)	
<b>Soggetti che non hanno ricevuto in precedenza trastuzumab*</b>				
N	104	110	104	110
Numero (%) con evento <sup>1</sup>	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Mediana (95 % CI)	6,3 (5,6, 8,1)	10,9 (8,3, 15,0)	NE <sup>2</sup> (14,6, -)	NE <sup>2</sup> (21,6, -)
HR (95 % IC)	1,70 (1,15; 2,50)		1,67 (0,94; 2,96)	

CI = intervallo di confidenza

a. PFS è stato definito come il tempo dalla randomizzazione alla data più precoce di progressione della malattia o morte per qualsiasi causa, o alla data della rilevazione.

b. Il picco stimato dell'*hazard ratio* del trattamento, < 1 indica un rischio più basso per Tyverb più capecitabina in confronto a trastuzumab più capecitabina.

1. Evento PFS è Progressione o Decesso ed evento OS è Decesso dovuto a qualsiasi causa.

2. NE=la mediana non è stata raggiunta.

\* Analisi *post hoc*

### Trattamento di associazione con Tyverb e trastuzumab

L'efficacia e la sicurezza di lapatinib in associazione con trastuzumab nel carcinoma mammario metastatico sono state valutate in uno studio clinico randomizzato. I pazienti eleggibili erano donne con carcinoma mammario metastatico di fase IV con gene amplificato per ErbB2 (o sovraespressione della proteina) che sono state esposte a trattamento con antracicline e taxani. Inoltre, in base al protocollo, le pazienti dovevano, secondo il giudizio dello sperimentatore, essere in progressione da un recente regime di trattamento a base di trastuzumab nel trattamento metastatico. Il numero mediano dei precedenti regimi di trattamento contenenti trastuzumab è stato di tre. Le pazienti sono state randomizzate per ricevere lapatinib 1000 mg una volta al giorno per via orale più trastuzumab 4 mg/kg somministrato come dose di carico per via endovenosa, seguita da una dose settimanale di 2 mg/kg per via endovenosa (N=148) o lapatinib 1500 mg una volta al giorno per via orale (N=148). Le pazienti in trattamento con lapatinib in monoterapia che mostravano una effettiva progressione di malattia dopo almeno 4 settimane di trattamento potevano passare al braccio di combinazione. Delle 148 pazienti trattate con la sola monoterapia, 77 pazienti (52 %) in progressione di malattia sono state inserite nel braccio di associazione.

La *progression-free survival* (PSF) è stato l'endpoint primario dello studio con il tasso di risposta e *overall survival* (OS) come endpoint secondario. L'età mediana era di 51 anni e il 13 % aveva 65 anni o più. Il novantaquattro per cento (94 %) era caucasico. La maggior parte delle pazienti in entrambi i bracci di trattamento aveva una malattia viscerale (215 [73 %] pazienti totali). Inoltre, 150 pazienti [50 %] erano negative per il recettore ormonale. Una sintesi degli endpoint di efficacia e i dati di *overall survival* è fornita nella Tabella 4. I risultati delle analisi dei sottogruppi basata su fattori di stratificazione predefiniti (stato del recettore ormonale) è mostrata anche nella Tabella 5.

**Tabella 4** Dati di *progression free survival* e *overall survival* (Tyverb / trastuzumab)

	<b>Lapatinib più trastuzumab (N = 148)</b>	<b>Lapatinib da solo (N = 148)</b>
<b>PFS<sup>1</sup> mediano, settimane</b> (95 % CI)	12,0 (8,1, 16,0)	8,1 (7,6, 9,0)
<b>Hazard ratio (95 % CI)</b>	0,73 (0,57, 0,93)	
<b>P value</b>	0,008	
<b>Tasso di risposta, %</b> (95 % CI)	10,3 (5,9, 16,4)	6,9 (3,4, 12,3)
<b>Decessi</b>	105	113
<b>Overall survival<sup>1</sup> mediano, mesi</b> (95 % CI)	14,0 (11,9, 17,2)	9,5 (7,6, 12,0)
<b>Hazard ratio (95 % CI)</b>	0,74 (0,57, 0,97)	
<b>P value</b>	0,026	

PFS = progression-free survival; IC = intervallo di confidenza.

<sup>1</sup>Stime di Kaplan-Meier

**Tabella 5** Sintesi di PFS e OS negli studi con recettore dell'ormone negativo

	<b>PFS mediano</b>	<b>OS mediano</b>
<b>Lap+Tras</b>	15,4 settimane (8,4, 16,9)	17,2 mesi (13,9, 19,2)
<b>Lap</b>	8,2 settimane (7,4, 9,3)	8,9 mesi (6,7, 11,8)
<b>HR (95 % CI)</b>	0,73 (0,52, 1,03)	0,62 (0,42, 0,90)



### Trattamento di associazione con Tyverb e letrozolo

Tyverb è stato studiato in associazione con letrozolo nel trattamento delle donne in post-menopausa positive per il recettore ormonale (positive per il recettore dell'estrogeno [ER] e / o positive per il recettore del progesterone [PgR]) affette da carcinoma mammario avanzato o metastatico.

Lo studio di Fase III (EGF30008) era randomizzato, doppio-cieco, e controllato con placebo. Lo studio ha arruolato pazienti che non avevano ricevuto precedenti terapie per la malattia metastatica.

Nella popolazione che sovraesprimeva l'HER2, sono stati arruolati solo 2 pazienti che avevano ricevuto in precedenza trastuzumab, 2 pazienti che avevano ricevuto in precedenza una terapia con inibitori dell'aromatasi e circa la metà che aveva ricevuto tamoxifene.

I pazienti sono stati randomizzati a letrozolo 2,5 mg una volta al giorno più Tyverb 1500 mg una volta al giorno o letrozolo con placebo. La randomizzazione è stata stratificata in base al sito di malattia ed al tempo dalla interruzione di precedenti terapie adiuvanti anti-estrogene. Lo stato dei recettori HER2 è stato determinato in modo retrospettivo con l'esame in un laboratorio centrale. Di tutti i pazienti randomizzati al trattamento, 219 pazienti avevano tumori che sovraesprimevano il recettore HER2, e questa è stata la popolazione primaria pre-specificata per l'analisi dell'efficacia. Vi erano 952 pazienti con tumori HER2-negativi, e un totale di 115 pazienti per i quali lo stato HER2 del tumore non era confermato (nessun campione del tumore, nessun risultato del test, o altre ragioni).

Nei pazienti con carcinoma mammario metastatico sovraesprimente l'HER2, la *progression-free survival* (PFS) determinata dallo sperimentatore è stata significativamente maggiore con letrozolo più Tyverb in confronto a letrozolo più placebo. Nella popolazione HER2-negativa, non vi sono stati benefici nella PFS quando letrozolo più Tyverb è stato confrontato con letrozolo più placebo (vedere Tabella 6).

**Tabella 6** Dati di *progression free survival* dallo Studio EGF30008 (Tyverb / letrozolo)

	Popolazione sovraesprimente l'HER2		Popolazione HER2-negativa	
	N = 111	N = 108	N = 478	N = 474
	Tyverb 1500 mg / al giorno + Letrozolo 2,5 mg / al giorno	Letrozolo 2,5 mg / al giorno + placebo	Tyverb 1500 mg / al giorno + Letrozolo 2,5 mg / al giorno	Letrozolo 2,5 mg / al giorno + placebo
<b>PFS mediana, settimane (95 % IC)</b>	35,4 (24,1; 39,4)	13,0 (12,0; 23,7)	59,7 (48,6; 69,7)	58,3 (47,9; 62,0)
<b>Hazard ratio</b>	0,71 (0,53; 0,96)		0,90 (0,77; 1,05)	
<b>P-value</b>	0,019		0,188	
<b>Objective response rate (ORR)</b>	27,9 %	14,8 %	32,6 %	31,6 %
<b>Odds ratio</b>	0,4 (0,2; 0,9)		0,9 (0,7; 1,3)	
<b>P-value</b>	0,021		0,26	
<b>Clinical benefit rate (CBR)</b>	47,7 %	28,7 %	58,2 %	31,6 %
<b>Odds ratio</b>	0,4 (0,2; 0,8)		1,0 (0,7; 1,2)	
<b>P-value</b>	0,003		0,199	

IC= intervallo di confidenza

Sovraespressione HER2 = IHC 3+ e/o FISH positivo; HER2 negativo = IHC 0, 1+ o 2+ e/o FISH negativo

Clinical benefit rate è stato definito come risposta completa più parziale più malattia stabile per ≥ 6 mesi.

Al momento dell'analisi PFS finale (con follow-up mediano di 2,64 anni), i dati di *overall survival* non erano maturi e non vi è stata una differenza significativa tra i gruppi di trattamento nella popolazione HER2-positiva; questo non è cambiato con follow-up addizionale (tempo di follow-up mediano > 7,5 anni; Tabella 7).

**Tabella 7 Risultati di *overall survival* (OS) dallo Studio EGF30008 (solo nella popolazione HER2-positiva)**

	<b>Tyverb 1500 mg / al giorno + letrozolo 2,5 mg / al giorno N = 111</b>	<b>Letrozolo 2,5 mg / al giorno + placebo N = 108</b>
<b>Analisi OS pre-programmata (condotta al momento dell'analisi PFS finale, 03 giugno 2008)</b>		
<b>Follow-up mediano (anni)</b>	2,64	2,64
<b>Morti (%)</b>	50 (45)	54 (50)
<b>Hazard ratio<sup>a</sup> (95 % IC), p-value<sup>b</sup></b>	0,77 (0,52; 1,14); 0,185	
<b>Analisi OS finale (analisi post-hoc, 07 agosto 2013)</b>		
<b>Follow-up mediano (anni)</b>	7,78	7,55
<b>Decessi (%)</b>	86 (77)	78 (72)
<b>Hazard ratio (95 % IC), p-value</b>	0,97 (0,07; 1,33); 0,848	
Valori mediani dall'analisi di Kaplan-Meier; HR e p-value secondo il modello di regressione di Cox corretto secondo fattori prognostici importanti.		
a. Stima dell'hazard ratio del trattamento, dove < 1 indica un basso rischio con letrozolo 2,5 mg + lapatinib 1500 mg in confronto a letrozolo 2,5 mg + placebo		
b. P-value secondo il modello di regressione di Cox, stratificato per sito di malattia e prima della terapia adiuvante allo screening.		

### Elettrofisiologia cardiaca

L'effetto di lapatinib sul QT è stato valutato in uno studio crossover in singolo cieco, controllato con placebo, a sequenza singola (placebo e trattamento attivo) in pazienti con tumori solidi in stato avanzato (EGF114271) (n=58). Durante il periodo di trattamento di 4-giorni, tre dosi di placebo sono state somministrate a 12 ore di distanza l'una dall'altra, al mattino e alla sera del giorno 1 ed al mattino del giorno 2. Sono poi seguite tre dosi di lapatinib 2000 mg somministrate nello stesso modo. Valutazioni, tra cui elettrocardiogramma (ECG) e campioni di farmacocinetica, sono state effettuate al basale e dopo gli stessi intervalli di tempo il giorno 2 e il giorno 4.

Nella popolazione valutabile (n=37), il massimo  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  (90% IC) medio di 8,75 ms (4,08, 13,42) è stato osservato 10 ore dopo l'ingestione della terza dose di lapatinib 2000 mg. Il  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  ha superato la soglia di 5 ms e il limite superiore dell'IC al 90% ha superato la soglia di 10 ms in più tempi di rilevazione. I risultati per la popolazione farmacodinamica (n=52) sono stati in linea con quelli della popolazione valutabile (massimo  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  (90% IC) di 7,91 ms (4,13, 11,68) osservato 10 ore dopo l'ingestione della terza dose di lapatinib 2000 mg).

C'è una relazione positiva tra le concentrazioni plasmatiche di lapatinib e il  $\Delta\Delta\text{QTcF}$ . Lapatinib ha prodotto una concentrazione media massima di 3920 (3450 - 4460) ng/ml (media geometrica/95% IC), superando i valori medi geometrici della  $C_{\text{max,ss}}$  e l'IC al 95% osservati con i regimi di dosaggio approvati. Un ulteriore aumento del picco di esposizione del lapatinib può essere previsto quando lapatinib viene ripetutamente assunto con alimenti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2) o in concomitanza con potenti inibitori di CYP3A4. Quando lapatinib viene somministrato in associazione a potenti inibitori del CYP3A4, l'intervallo QTc può essere prolungato di 16,1 ms (12,6-20,3 ms) come dimostrato in una previsione basata su un modello (vedere paragrafo 4.4).

### Effetti del cibo sull'esposizione a lapatinib

La biodisponibilità e di conseguenza le concentrazioni plasmatiche di lapatinib sono aumentate dal cibo, in relazione al contenuto e all'ora del pasto. L'assunzione di lapatinib un'ora dopo un pasto dà luogo ad un'esposizione sistemica maggiore di circa 2-3 volte in confronto all'assunzione un'ora prima di un pasto (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Tyverb in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del carcinoma della mammella (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

La biodisponibilità assoluta a seguito di somministrazione orale di lapatinib non è nota, ma è incompleta e variabile (70 % circa di coefficiente di variazione della AUC). Le concentrazioni sieriche compaiono dopo un intervallo di tempo medio di 0,25 ore (*range* da 0 a 1,5 ore). Le concentrazioni plasmatiche al picco ( $C_{max}$ ) di lapatinib sono raggiunte circa 4 ore dopo la somministrazione. La dose di 1250 mg al giorno produce una media geometrica (coefficiente di variazione) dei valori di  $C_{max}$  allo *steady state* pari a 2,43 (76 %)  $\mu\text{g/ml}$  e valori di AUC pari a 36,2 (79 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{ore/ml}$ .

L'esposizione sistemica a lapatinib è aumentata quando viene somministrato con il cibo. I valori di AUC di lapatinib sono stati di circa 3 e 4 volte più elevati ( $C_{max}$  più elevato di circa 2,5 e 3 volte), quando è stato somministrato con un pasto a basso contenuto di grassi (5 % di grassi [500 calorie]) o con un pasto ad elevato contenuto di grassi (50 % di grassi [1000 calorie]), rispettivamente, in confronto ad una somministrazione a digiuno. L'esposizione sistemica a lapatinib è anche influenzata dal momento della somministrazione in relazione all'assunzione di cibo. In relazione a somministrazioni 1 ora prima di una colazione a basso contenuto di grassi, i valori medi dell'AUC sono stati maggiori di circa 2-3 volte quando lapatinib è stato somministrato 1 ora dopo un pasto a basso o alto contenuto di grassi, rispettivamente.

### Distribuzione

Lapatinib è altamente legato (più del 99 %) all'albumina e all'alfa-1 glicoproteina acida. Studi *in vitro* indicano che lapatinib è un substrato per i trasportatori BCRP (ABCG1) e p-glicoproteina (ABCB1). Lapatinib ha anche mostrato *in vitro* di inibire sia questi trasportatori di efflusso, che il trasportatore OATP 1B1 dell'*uptake* epatico, a concentrazioni clinicamente rilevanti (i valori di  $IC_{50}$  erano pari a 2,3  $\mu\text{g/ml}$ ). Non è nota la significatività clinica di tali effetti sulla farmacocinetica di altri farmaci o sull'attività farmacologica di altri medicinali anti-tumorali.

### Biotrasformazione

Lapatinib è metabolizzato in modo estensivo, principalmente da CYP3A4 e CYP3A5, con contributi minori da parte di CYP2C19 e CYP2C8, a una serie di metaboliti ossidati, nessuno dei quali raggiunge più del 14 % della dose recuperata nelle feci o il 10 % della concentrazione di lapatinib nel plasma.

Lapatinib inibisce, *in vitro* a concentrazioni clinicamente rilevanti, il CYP3A ( $K_i$  da 0,6 a 2,3  $\mu\text{g/ml}$ ) ed il CYP2C8 (0,3  $\mu\text{g/ml}$ ). Lapatinib non inibisce in modo significativo i seguenti enzimi dei microsomi epatici umani: gli enzimi CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6 o UGT (i valori di  $IC_{50}$  *in vitro* sono maggiori o uguali a 6,9  $\mu\text{g/ml}$ ).

## Eliminazione

L'emivita di lapatinib misurata dopo una singola dose aumenta con l'incremento delle dosi. Tuttavia il dosaggio giornaliero di lapatinib ha determinato il raggiungimento dello *steady state* entro 6-7 giorni, indicando un'emivita effettiva di 24 ore. Lapatinib è prevalentemente eliminato attraverso il metabolismo da parte del CYP3A4/5. Anche l'escrezione biliare può contribuire alla eliminazione. La via di eliminazione primaria di lapatinib e dei suoi metaboliti è nelle feci. Il recupero di lapatinib immodificato nelle feci corrisponde ad una mediana del 27 % (range da 3 al 67 %) di una dose orale. Meno del 2 % della dose orale somministrata (come lapatinib e metaboliti) viene escreta nelle urine.

## Compromissione renale

La farmacocinetica di lapatinib non è stata studiata in modo specifico nei pazienti con compromissione renale o in pazienti sottoposti a emodialisi. I dati disponibili suggeriscono che non sia necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata.

## Compromissione epatica

La farmacocinetica di lapatinib è stata esaminata in pazienti con moderata (n = 8) o severa (n = 4) compromissione epatica (punteggio Child-Pugh di 7-9, o maggiore di 9, rispettivamente) e in 8 pazienti sani di controllo. L'esposizione sistemica (AUC) a lapatinib dopo una singola dose orale di 100 mg è aumentata circa del 56 % e dell'85 % nei pazienti con compromissione epatica moderata e severa, rispettivamente. La somministrazione di lapatinib a pazienti con compromissione epatica deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Lapatinib è stato studiato in ratte e coniglie gravide alle quali venivano somministrate dosi orali di 30, 60 e 120 mg/kg al giorno. Non vi sono stati effetti teratogeni; tuttavia, anomalie minori (arteria ombelicale al lato sinistro, costa cervicale e ossificazione precoce) si sono presentate nel ratto a  $\geq 60$  mg/kg al giorno (4 volte l'esposizione clinica attesa nell'uomo). Nel coniglio, lapatinib è stato associato a tossicità materna a dosi di 60 e 120 mg/kg al giorno (8 % e 23 % l'esposizione clinica attesa nell'uomo, rispettivamente) e aborto a 120 mg/kg al giorno. A  $\geq 60$  mg/kg al giorno vi sono state riduzioni del peso corporeo fetale e variazioni scheletriche minori. Nello studio sullo sviluppo pre- e post-natale nel ratto, si è verificata una riduzione della sopravvivenza della prole tra la nascita e il giorno 21 per dosi pari o superiori a 60 mg/kg al giorno (5 volte l'esposizione clinica attesa nell'uomo). La più alta dose senza effetti in questo studio è stata di 20 mg/kg al giorno.

Negli studi di cancerogenesi con lapatinib per via orale, sono state osservate lesioni cutanee severe alle più alte dosi testate, che hanno prodotto esposizioni, in base alla AUC, fino a due volte nel topo e nel ratto maschio, e fino a 15 volte nel ratto femmina, in confronto a quelle nell'uomo a seguito di somministrazione di 1250 mg di lapatinib una volta al giorno. Non vi è evidenza di cancerogenesi nel topo. Nel ratto, l'incidenza di emangiomi benigni dei linfonodi mesenterici è stata più alta in alcuni gruppi rispetto ai controlli concomitanti. Vi è stato anche un aumento degli infarti renali e di necrosi papillare nelle femmine di ratto ad esposizioni di 7 e 10 volte in confronto a quelle nell'uomo a seguito di somministrazione di 1250 mg di lapatinib una volta al giorno. La rilevanza per l'uomo di queste osservazioni non è certa.

Non vi sono stati effetti sulla funzione gonadica di ratti maschi o femmine, sull'accoppiamento o sulla fertilità a dosi fino a 120 mg/kg al giorno (femmine) e fino a 180 mg/kg al giorno (maschi) (8 e 3 volte l'esposizione clinica attesa nell'uomo, rispettivamente). L'effetto sulla fertilità nell'uomo non è noto. Lapatinib non si è dimostrato clastogeno o mutageno in una serie di test, compreso il test di aberrazione cromosomica nel criceto Cinese, il test di Ames, il test di aberrazione cromosomica nei linfociti umani e il test di aberrazione cromosomica nel midollo osseo del ratto *in vivo*.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina  
Povidone (K30)  
Sodio amido glicolato (Tipo A)  
Magnesio stearato

#### Rivestimento della compressa

Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol (400)  
Polisorbato 80  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Ossido di ferro rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Confezioni in blister

2 anni

#### Flaconi

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Tyverb è disponibile in blister o in flaconi.

#### Confezioni in blister

##### *Posologia dell'associazione Tyverb / capecitabina*

Ogni confezione di Tyverb contiene 70 compresse rivestite con film in blister (poliammide/alluminio/polivinilcloruro/alluminio) da 10 compresse ciascuno. A metà di ogni foglio una perforazione consente di separarlo in due blister contenenti la dose giornaliera di 5 compresse.

La confezione multipla contiene 140 compresse rivestite con film (2 confezioni da 70).

##### *Posologia dell'associazione Tyverb / inibitore dell'aromatasi*

Ogni confezione di Tyverb contiene 84 compresse rivestite con film in blister (poliammide/alluminio/polivinilcloruro/alluminio) da 12 compresse ciascuno. A metà di ogni foglio una perforazione consente di separarlo in due blister contenenti la dose giornaliera di 6 compresse.

## Flaconi

Tyverb è disponibile anche in flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) con una chiusura in polipropilene a prova di bambino, contenente 70, 84, 105 o 140 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/440/001-007

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 10 giugno 2008

Data del rinnovo più recente: 19 Settembre 2019

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Germania

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcellona  
Spagna

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).



**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****CONFEZIONAMENTO ESTERNO (14 GIORNI, CONFEZIONE SINGOLA)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tyverb 250 mg compresse rivestite con film  
lapatinib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni compressa rivestita con film contiene lapatinib ditosilato monoidrato, equivalente a 250 mg di lapatinib.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

70 compresse rivestite con film

84 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata e dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

tyverb 250 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****CONFEZIONAMENTO ESTERNO (28 GIORNI, CONFEZIONE MULTIPLA)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tyverb 250 mg compresse rivestite con film  
lapatinib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni compressa rivestita con film contiene lapatinib ditosilato monoidrato, equivalente a 250 mg di lapatinib.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

140 compresse rivestite con film  
Confezione multipla: 140 (2 confezioni da 70) compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/440/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

tyverb 250 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****CONFEZIONAMENTO ESTERNO (14 GIORNI, PARTE DELLA CONFEZIONE  
MULTIPLA DA 28 GIORNI senza blu box)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tyverb 250 mg compresse rivestite con film  
lapatinib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO  
ATTIVO**

Ogni compressa rivestita con film contiene lapatinib ditosilato monoidrato, equivalente a 250 mg di  
lapatinib.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

70 compresse rivestite con film

Componente di una confezione multipla, non può vendersi separatamente

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/440/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

tyverb 250 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tyverb 250 mg compresse  
lapatinib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**CONFEZIONAMENTO ESTERNO ED ETICHETTA DEL FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tyverb 250 mg compresse rivestite con film  
lapatinib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni compressa rivestita con film contiene lapatinib ditosilato monoidrato, equivalente a 250 mg di lapatinib.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

70 compresse rivestite con film  
84 compresse rivestite con film  
105 compresse rivestite con film  
140 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

tyverb 250 mg [solo scatola]

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

[solo scatola]

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

[solo scatola]

PC

SN

NN

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Tyverb 250 mg compresse rivestite con film lapatinib

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Cos'è Tyverb e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Tyverb
3. Come prendere Tyverb
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tyverb
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Tyverb e a cosa serve**

**Tyverb è utilizzato per trattare alcuni tipi di tumore della mammella** (sovraesprimenti l'HER2) che si sono diffusi oltre il tumore originale o ad altri organi (carcinoma mammario avanzato o metastatico). Può rallentare o arrestare la crescita delle cellule tumorali, o può ucciderle.

Tyverb è prescritto per essere preso in associazione con altri medicinali antitumorali.

Tyverb è prescritto in **associazione con capecitabina**, nei pazienti che hanno avuto in precedenza trattamenti per carcinoma mammario avanzato o metastatico. Questi precedenti trattamenti per carcinoma mammario metastatico devono aver incluso trastuzumab.

Tyverb è prescritto in **associazione con trastuzumab**, nei pazienti che hanno un carcinoma mammario metastatico negativo per il recettore dell'ormone e che hanno avuto altri trattamenti in precedenza per carcinoma mammario avanzato o metastatico.

Tyverb è prescritto in **associazione con un inibitore dell'aromatasi**, nei pazienti con carcinoma mammario metastatico ormono sensibile (carcinoma mammario che è più probabile che si sviluppi in presenza di ormoni), per i quali al momento la chemioterapia non è indicata.

Le informazioni relative a questi medicinali sono descritte nei singoli fogli illustrativi. **Chieda al medico** di darle le informazioni relative a questi altri medicinali.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Tyverb**

##### **Non prenda Tyverb**

- se è allergico a lapatinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

## **Faccia particolare attenzione con Tyverb**

**Il medico effettuerà degli esami per controllare che il suo cuore stia funzionando correttamente prima e durante il trattamento con Tyverb.**

Prima di prendere Tyverb, **informi il medico se lei ha qualsiasi problema al cuore.**

Prima di prendere Tyverb, il medico deve anche sapere:

- se lei ha una malattia polmonare
- se lei ha una infiammazione ai polmoni
- se lei ha un qualsiasi **problema al fegato**
- se lei ha un qualsiasi **problema ai reni**
- se lei ha diarrea (vedere paragrafo 4).

Prima e durante il trattamento con Tyverb **il medico le farà fare degli esami per controllare che il suo fegato funzioni in modo appropriato.**

**Informi il medico** se qualcuno di questi casi la riguarda.

### **Gravi reazioni della pelle**

Ci sono state gravi reazioni della pelle con Tyverb. I sintomi possono includere eruzione cutanea, vesciche e desquamazione della pelle.

**Informi il medico** appena possibile se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi.

### **Altri medicinali e Tyverb**

**Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.** Ciò include i medicinali a base di erbe e qualsiasi medicinale acquistato senza prescrizione medica.

**E' particolarmente importante informare il medico** se sta assumendo o ha recentemente assunto uno qualsiasi dei seguenti medicinali. Alcuni medicinali possono influenzare l'attività di Tyverb o Tyverb può influenzare l'attività di altri medicinali. Questi medicinali includono medicinali appartenenti ai seguenti gruppi:

- erba di San Giovanni – un estratto di un'erba utilizzato per trattare la **depressione**
- eritromicina, ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, rifabutina, rifampicina, telitromicina – medicinali utilizzati per trattare le **infezioni**
- ciclosporina - un medicinale utilizzato per **sopprimere il sistema immunitario**, ad esempio dopo un trapianto d'organo
- ritonavir, saquinavir - medicinali utilizzati per trattare l'**HIV**
- fenitoina, carbamazepina – medicinali utilizzati per trattare le **convulsioni**
- cisapride – un medicinale utilizzato per trattare alcuni problemi dell'**apparato digerente**
- pimozide – un medicinale utilizzato per trattare alcuni **problemi di salute mentale**
- chinidina, digossina - medicinali utilizzati per trattare alcuni **problemi cardiaci**
- repaglinide - un medicinale utilizzato per trattare il **diabete**
- verapamil - un medicinale utilizzato per trattare la **pressione del sangue elevata** o **problemi cardiaci (angina)**
- nefazodone - un medicinale utilizzato per trattare la **depressione**
- topotecan, paclitaxel, irinotecan, docetaxel - medicinali utilizzati per trattare alcuni tipi di **tumori**
- rosuvastatina - un medicinale utilizzato per trattare il **colesterolo elevato**
- medicinali che riducono l'acidità nello stomaco - utilizzati per trattare **ulcere allo stomaco** o la **cattiva digestione**

**Informi il medico** se sta assumendo, o ha recentemente assunto, uno qualsiasi di questi medicinali.

Il medico rivedrà i medicinali che sta assumendo, per accertarsi che lei non stia prendendo qualcosa che non può essere assunto con Tyverb. Il medico la informerà su eventuali terapie alternative disponibili.

### **Tyverb con cibi e bevande**

**Non beva succo di pompelmo mentre è in trattamento con Tyverb. Questo può influenzare il modo in cui il medicinale agisce.**

### **Gravidanza e allattamento**

**Non è noto l'effetto di Tyverb durante la gravidanza. Non deve utilizzare Tyverb se lei è in gravidanza a meno che il medico non lo raccomandi in modo specifico.**

- **Se è in gravidanza** o sta pianificando una gravidanza, **informi il medico.**
- **Utilizzi un metodo contraccettivo affidabile** per evitare gravidanze mentre sta prendendo Tyverb e per almeno 5 giorni dopo l'ultima dose.
- **Se lei inizia una gravidanza** durante il trattamento con Tyverb, **informi il medico.**

Non è noto se Tyverb passi nel latte materno. Mentre sta prendendo Tyverb non deve allattare al seno e per almeno 5 giorni dopo l'ultima dose.

- **Se sta allattando al seno** o sta pianificando di allattare al seno, **informi il medico.**

Se ha dubbi, **chieda consiglio al medico o al farmacista** prima di prendere Tyverb.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Lei è responsabile di decidere se è in grado di guidare un veicolo a motore o svolgere altre attività che richiedano un aumento della concentrazione. A causa dei possibili effetti indesiderati di Tyverb, la sua capacità di guidare veicoli od operare su macchinari può esserne influenzata. Questi effetti sono descritti nel paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati".

### **Tyverb contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## **3. Come prendere Tyverb**

**Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico.** Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il medico deciderà la dose corretta di Tyverb in base al tipo di carcinoma mammario che deve essere trattato.

Se le hanno prescritto Tyverb in **associazione con capecitabina**, la dose raccomandata è di **5 compresse di Tyverb al giorno**, in una unica dose.

Se le hanno prescritto Tyverb in **associazione con trastuzumab**, la dose raccomandata è di **4 compresse di Tyverb al giorno**, in una unica dose.



Se le hanno prescritto Tyverb in **associazione con un inibitore dell'aromatasi**, la dose raccomandata è di **6 compresse di Tyverb al giorno**, in una unica dose.

Prenda la dose prescritta ogni giorno fino a quando il medico le dice di farlo.

Il medico la informerà riguardo la dose degli altri medicinali antitumorali e su come prenderli.

### **Prendere le compresse**

- **Deglutisca le compresse intere con dell'acqua**, una dopo l'altra, ogni giorno alla stessa ora.
- **Prenda Tyverb almeno un'ora prima o almeno un'ora dopo il cibo.** Prenda ogni giorno Tyverb alla stessa ora in relazione al cibo – ad esempio, può prendere le compresse sempre un'ora prima della colazione.

### **Mentre sta prendendo Tyverb**

- Sulla base degli effetti indesiderati che presenta, il medico potrà raccomandarle di ridurre la dose o sospendere temporaneamente il trattamento.
- Il medico effettuerà anche esami per controllare la funzione del cuore e del fegato prima e durante il trattamento con Tyverb.

### **Se prende più Tyverb di quanto deve**

Contatti immediatamente un medico o un farmacista. Se possibile, mostri loro la confezione.

### **Se dimentica di prendere Tyverb**

**Non prenda una dose doppia** per compensare la dimenticanza della dose. Prenda solo la dose successiva all'ora prevista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **Una reazione allergica grave è un**

effetto indesiderato raro (può presentarsi fino a 1 su 1000 persone) e può svilupparsi rapidamente.

I sintomi possono includere:

- eruzione cutanea (inclusa eruzione irregolare, eruzione con prurito)
- inusuale respiro affannoso, o difficoltà nel respirare
- gonfiore di palpebre, labbra o lingua
- dolore ai muscoli o alle articolazioni
- collasso o perdita dei sensi.

**Informi immediatamente il medico** se lei ha uno di questi sintomi. Non prenda più altre compresse.

**Effetti indesiderati molto comuni** (possono presentarsi in più di 1 su 10 persone)

- diarrea (che può causarle disidratazione e può portare a più gravi complicanze)

**Informi il medico immediatamente al primo segno di diarrea (feci non formate), in quanto è importante che questa sia trattata immediatamente. Informi il medico immediatamente anche se la diarrea peggiora.** *Ulteriori consigli sulla riduzione del rischio di diarrea si trovano alla fine del paragrafo 4.*

- eruzione cutanea, secchezza della pelle, prurito

**Informi il medico se lei ha una eruzione cutanea.** *Ulteriori consigli sulla riduzione del rischio di una eruzione cutanea si trovano alla fine del paragrafo 4.*

#### **Altri effetti indesiderati molto comuni**

- perdita dell'appetito
- nausea
- vomito
- stanchezza, sensazione di debolezza
- cattiva digestione
- stipsi
- dolore alla bocca/ulcere nella bocca
- dolore di stomaco
- problemi nel sonno
- dolore alla schiena
- dolore alle mani e ai piedi
- dolore alle articolazioni o alla schiena
- una reazione cutanea al palmo delle mani e alla pianta dei piedi (compresi formicolii, torpore, dolore, gonfiore o rossore)
- tosse, respiro corto
- mal di testa
- sangue dal naso
- vampate di calore
- perdita o assottigliamento non usuali dei capelli

**Informi il medico** se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati peggiora o diventa fastidioso.

**Effetti indesiderati comuni** (possono presentarsi fino a 1 su 10 persone)

- un effetto su come lavora il suo cuore

In molti casi, l'effetto sul cuore non avrà alcun sintomo. Se lei presenta sintomi associati a questo effetto indesiderato, questi probabilmente includono un battito cardiaco irregolare e respiro corto.

- problemi al fegato, che possono causare prurito, colore giallo degli occhi e della pelle (*ittero*), o urine scure o dolore o malessere nella parte superiore destra dello stomaco
- alterazioni delle unghie – come infezioni dolorose e rigonfiamento delle cuticole (pellicine intorno alle unghie)
- ragadi della pelle (lacerazioni profonde della pelle o pelle screpolata)

**Informi il medico se lei ha uno qualsiasi di questi sintomi.**

**Effetti indesiderati non comuni** (possono presentarsi fino a 1 su 100 persone)

- infiammazione ai polmoni indotta dal trattamento, che può causare respiro corto o tosse
- Informi immediatamente il medico se lei ha uno di questi sintomi.**

Altri effetti indesiderati non comuni includono:

- risultati dell'esame del sangue che mostrano modifiche della funzionalità del fegato (generalmente lievi e temporanee)

**Effetti indesiderati rari** (possono presentarsi fino a 1 su 1000 persone)

- reazioni allergiche gravi (*vedere all'inizio del paragrafo 4*)

**La frequenza di alcuni effetti indesiderati non è nota (non può essere stimata in base ai dati disponibili):**

- battito cardiaco irregolare (modifica dell'attività elettrica del cuore)
- reazione cutanea grave che potrebbe includere: eruzione cutanea, arrossamento della pelle, vesciche alle labbra, occhi o bocca, desquamazione della pelle, febbre o qualsiasi combinazione di questi eventi
- ipertensione arteriosa polmonare (aumento della pressione del sangue nelle arterie dei polmoni)

**Se lei presenta altri effetti indesiderati**

**Informi il medico o il farmacista** se nota la comparsa di qualsiasi altro effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo.

**Riduzione del rischio di diarrea e di eruzione cutanea**

**Tyverb può causare diarrea grave**

Se soffre di diarrea mentre sta prendendo Tyverb:

- beva liquidi in abbondanza (da 8 a 10 bicchieri al giorno), quali acqua, bevande per attività sportive o altri liquidi chiari
- mangi cibi a basso contenuto di grassi, ad alto contenuto di proteine invece di cibi grassi o speziati
- mangi vegetali cucinati invece di vegetali crudi e sbucci la frutta prima di mangiarla
- eviti il latte e i derivati del latte (inclusi i gelati)
- eviti i supplementi a base di erbe (alcuni possono causare diarrea)

**Informi il medico** se la diarrea prosegue.

**Tyverb può causare eruzione cutanea**

Il medico controllerà la sua pelle prima e durante il trattamento.

Per prendersi cura di una pelle delicata:

- lavarsi con un detergente privo di sapone
- utilizzare prodotti di bellezza privi di profumo, ipoallergenici
- utilizzare creme solari (Fattore di Protezione Solare [SPF] pari o maggiore di 30).

**Informi il medico** se ha una eruzione cutanea.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Tyverb**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister o sul flacone e sulla scatola.

Non conservare a temperatura superiore a 30°C

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Tyverb**

- Il principio attivo di Tyverb è lapatinib. Ogni compressa rivestita con film contiene lapatinib ditosilato monoidrato, equivalente a 250 mg di lapatinib.
- Gli altri componenti sono: cellulosa microcristallina, povidone (K30), sodio amido glicolato (Tipo A), magnesio stearato, ipromellosa, titanio diossido (E171), macrogol (400), polisorbato 80, ossido di ferro giallo (E172) e ossido di ferro rosso (E172).

### **Descrizione dell'aspetto di Tyverb e contenuto della confezione**

Le compresse rivestite con film di Tyverb sono compresse rivestite con film, ovali, biconvesse, di colore giallo, con impresso su di un lato "GS XJG".

Tyverb è disponibile in blister o in flaconi.

### **Confezioni in blister**

Ogni confezione di Tyverb contiene 70 o 84 compresse in blister di alluminio da 10 o 12 compresse ciascuno. Ogni foglio di alluminio ha una perforazione a metà e può essere suddiviso in due blister da 5 o 6 compresse ciascuno, in base alla dimensione della confezione.

Tyverb è disponibile anche in confezioni multiple contenenti 140 compresse, composte da 2 confezioni, contenenti ciascuna 70 compresse.

### **Flaconi**

Tyverb è disponibile anche in flaconi di plastica contenenti 70, 84, 105 o 140 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio**

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

**Produttore**

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Germania

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcellona  
Spagna

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**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

**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

**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

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il:**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.