

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tyverb 250 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur lapatiniba ditozilāta monohidrātu, kas atbilst 250 mg lapatiniba (*lapatinibum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Ovālas, abpusēji izliektas, dzeltenas apvalkotās tabletes, kurām vienā pusē ir reljefs uzraksts “GS XJG”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Tyverb ir indicēts krūts vēža ārstēšanai pieaugušām pacientēm, kurām audzēja audos ir pārmērīga HER2 (ErbB2) ekspresija:

- kombinācijā ar kapecitabīnu pacientēm ar progresējušu vai metastātisku slimību, kas progresē pēc iepriekš veiktas terapijas, kurā bija jābūt iekļautiem antraciklīniem un taksāniem, kā arī pēc iepriekš veiktas terapijas ar trastuzumabu metastāžu gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- kombinācijā ar trastuzumabu pacientēm, kurām ir hormonu receptoru negatīva metastātiska slimība, kas progresējusi pēc iepriekš veiktas ārstēšanas ar trastuzumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).
- kombinācijā ar aromatāzes inhibitoriem sievietēm pēc menopauzes, kurām ir hormonu receptoru pozitīva metastātiska slimība un pašreiz nav plānota ķīmijterapija. Pacientes reģistrācijas pētījumā iepriekš nebija ārstētas ar trastuzumabu vai aromatāzes inhibitoru (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Dati par šīs kombinācijas efektivitāti šajā pacienšu populācijā salīdzinājumā ar trastuzumabu, kas lietots kombinācijā ar aromatāzes inhibitoru, nav pieejami.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Tyverb var uzsākt tikai ārsts ar pieredzi pretvēža zāļu lietošanā.

Audzēji ar pārmērīgu HER2 (ErbB2) ekspresiju tiek noteikti ar IHC3+ vai IHC2+ un gēnu amplifikāciju vai tikai ar gēnu amplifikāciju. HER2 statusu drīkst noteikt, tikai izmantojot precīzas un aprobētas metodes.

Devas

Devas Tyverb/kapecitabīna kombinācijas gadījumā

Ieteicamā Tyverb deva ir 1250 mg (t.i., piecas tabletes) vienu reizi dienā katru dienu.

Ieteicamā kapecitabīna deva ir 2000 mg/m² dienā 2 devās ar 12 stundu starplaiku 21 dienas cikla 1.-14. dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kapecitabīns jālieto ēšanas laikā vai 30 minūšu laikā pēc ēšanas. Lūdzam skatīt pilno kapecitabīna zāļu aprakstu.

Devas Tyverb/trastuzumaba kombinācijas gadījumā

Ieteicamā Tyverb deva ir 1000 mg (t.i., četras tabletes) vienu reizi dienā katru dienu.

Ieteicamā trastuzumaba deva ir 4 mg/kg intravenozas piesātinošās devas veidā, turpmāk to lietojot pa 2 mg/kg intravenozi vienu reizi nedēļā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Sīkāku informāciju skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

Devas Tyverb/aromatāzes inhibitora kombinācijas gadījumā

Ieteicamā Tyverb deva ir 1500 mg (t.i., sešas tabletes) vienu reizi dienā katru dienu.

Sīkāku informāciju par devām skatīt vienlaicīgi lietotā aromatāzes inhibitora pilnajā zāļu aprakstā.

Devas atlikšana un devas samazināšana

Kardioloģiski traucējumi

Tyverb lietošana jāpārtrauc pacientēm ar simptomiem, kas liecina par samazinātu kreisā kambara izviedes frakciju (KKIF), kas sasniedz 3. vai augstāku pakāpi pēc Nacionālā Vēža institūta vispārējiem blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse events – NCI CTCAE*), vai arī pacientēm, kurām KKIF samazinās zem iestādes noteiktās normas zemākās robežas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tyverb lietošanu var atsākt ar mazāku devu (750 mg dienā, lietojot kopā ar trastuzumabu; 1000 mg dienā, lietojot kopā ar kapecitabīnu, vai 1250 mg dienā, lietojot kopā ar aromatāzes inhibitoru) ne ātrāk kā pēc 2 nedēļām un tad, ja KKIF atgūst normālu vērtību un pacientei vairs nav simptomu.

Intersticiāla plaušu slimība/pneimonīts

Tyverb lietošana jāpārtrauc pacientēm, kurām ir NCI CTCAE 3. vai augstākas pakāpes pulmonāli simptomi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Caureja

Tyverb lietošana jāpārtrauc pacientēm, kurām rodas caureja, kas pēc NCI CTCAE klasifikācijas atbilst 3. pakāpei vai 1. vai 2. pakāpei ar komplikāciju iezīmēm (vidēji stipras vai stipras vēdergrauzes, slikta dūša vai vemšana, kas atbilst 2. vai augstākai pakāpei pēc NCI CTCAE klasifikācijas, samazinātas funkcionālās spējas, drudzis, sepse, neitropēnija, atklāta asiņošana vai dehidratācija) (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Tyverb var atsākt lietot mazākā devā (no 1000 mg dienā samazinot līdz 750 mg dienā, no 1250 mg dienā samazinot līdz 1000 mg dienā, un no 1500 mg dienā samazinot līdz 1250 mg dienā), kad caureja samazinās līdz 1. vai zemākai pakāpei. Tyverb lietošana pilnībā jāpārtrauc pacientēm, kurām ir 4. pakāpes caureja pēc NCI CTCAE klasifikācijas.

Cita veida toksiskā iedarbība

Tyverb lietošanas pārtraukšana pavisam vai uz laiku jāapsver, ja pacientēm rodas toksicitāte, kas pārsniedz vai ir vienāda ar 2. pakāpi pēc NCI CTCAE kritērijiem. Ja toksicitāte mazinās līdz 1. pakāpei vai vairāk, zāļu lietošanu var atsākt ar 1000 mg dienā, lietojot kopā ar trastuzumabu, 1250 mg dienā, lietojot kopā ar kapecitabīnu, vai 1500 mg dienā, lietojot kopā ar aromatāzes inhibitoru. Ja toksicitāte rodas atkārtoti, Tyverb lietošana jāatsāk ar vēl mazāku devu (750 mg dienā, lietojot kopā ar trastuzumabu, 1000 mg dienā, lietojot kopā ar kapecitabīnu, vai 1250 mg dienā, lietojot kopā ar aromatāzes inhibitoru).

Nieru darbības traucējumi

Pacientēm ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Piesardzība jāievēro pacientēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem, jo nav pieredzes par Tyverb lietošanu šajā pacientu grupā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Tyverb lietošana jāpārtrauc, ja ir smagas aknu darbības izmaiņas, un ārstēšanu nedrīkst atsākt (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientēm ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem Tyverb jānozīmē ievērojot piesardzību, jo zāļu iedarbība ir pastiprināta. Dati pacientēm ar aknu darbības traucējumiem nav pietiekami, lai sniegtu ieteikumus par devas pielāgošanu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Dati par Tyverb/kapecitabīna un Tyverb/trastuzumaba lietošanu ≥ 65 gadus vecām pacientēm ir ierobežoti.

III fāzes klīniskajā pētījumā par Tyverb lietošanu kombinācijā ar letrozolu no visām pacientēm ar hormonu receptoru pozitīvu metastātisku krūts vēzi (ārstēt paredzētā populācija, N = 642) 44% pacienšu bija ≥ 65 gadus vecas. Kopumā Tyverb un letrozola kombinācijas efektivitāte un drošums šīm pacientēm un < 65 gadus vecām pacientēm neatšķīrās.

Pediatriskā populācija

Tyverb drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Tyverb paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Tyverb dienas devu nedrīkst dalīt vairākās reizes devās. Tyverb jālieto vai nu vismaz vienu stundu pirms, vai vismaz vienu stundu pēc ēšanas. Lai mazinātu zāļu iedarbības variabilitāti konkrētam pacientam, Tyverb lietošana jāstandartizē attiecībā pret pārtikas uzņemšanu, piemēram, tās vienmēr jālieto vienu stundu pirms ēšanas (informāciju par uzsūkšanos skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktā).

Izlaistas devas nedrīkst aizstāt, un zāļu lietošana jāatsāk ar nākamo ieplānoto dienas devu (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Nepieciešamo informāciju par vienlaicīgi lietoto zāļu dozēšanu, tai skaitā par devu samazināšanu, kontraindikācijām un drošumu jāskatās attiecīgo zāļu pilnajā zāļu aprakstā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Dati liecina, ka Tyverb kombinācijā ar ķīmijterapiju ir mazāk efektīvs nekā trastuzumabs kombinācijā ar ķīmijterapiju.

Kardiotoksicitāte

Lapatinibs bija saistīts ar ziņojumiem par KKIF samazināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lapatinibs nav novērtēts pacientēm ar simptomātisku sirds mazspēju. Ja Tyverb jālieto pacientēm ar stāvokļiem, kas var traucēt kreisā sirds kambara darbību (tai skaitā pacientēm, kuras vienlaicīgi saņem zāles ar iespējamu kardiotoksisku iedarbību), ir jāievēro piesardzība. Pirms Tyverb terapijas uzsākšanas visām pacientēm ir jānovērtē sirds funkcija, nosakot arī KKIF, lai pārlicinātos, ka pacientei pirms terapijas KKIF ir iestādes noteiktās normas robežās. Tyverb terapijas laikā KKIF vērtēšana jāturpina, lai pārlicinātos, ka tā nesamazinās līdz nepieņemamam līmenim (skatīt 4.2. apakšpunktu). Dažos gadījumos KKIF samazināšanās var būt izteikta un izraisīt sirds mazspēju. Ir ziņots par gadījumiem ar letālu iznākumu; nāves gadījumu cēloņsakarība ir neskaidra. Lapatinība klīniskās izstrādes programmas ietvaros veiktajos pētījumos kardioloģiski traucējumi, tai skaitā KKIF samazināšanās, radās aptuveni 1% pacienšu. Simptomātisku KKIF samazināšanos novēroja aptuveni 0,3% pacienšu, kuras lietoja lapatinību. Tomēr, lietojot lapatinību kombinācijā ar trastuzumabu metastāžu gadījumā, kardioloģisku blakusparādību, tai skaitā KKIF samazināšanās, sastopamība bija lielāka (7%), salīdzinot ar lapatinība monoterapijas grupu (2%) pivotālā pētījumā. Šajā pētījumā novērotās kardioloģiskās blakusparādības pēc dabas un smaguma pakāpes bija salīdzināmas ar tām, kas novērotas iepriekš, lietojot lapatinību.

Pacienti ar progresējošiem, norobežotiem audzējiem īpašā placebo kontrolētā krusteniskā pētījumā pierādīja no koncentrācijas atkarīgu QT intervāla pagarināšanos.

Lietojo Tyverb pacientēm ar stāvokļiem, kuru gadījumā varētu rasties QTc pagarināšanās (tai skaitā hipokaliēmija, hipomagniēmija un iedzimts garā QT intervāla sindroms), citu zāļu, kas izraisa QT pagarināšanos, vienlaicīga lietošana, vai stāvokļi, kas palielina lapatinība iedarbību, piemēram, vienlaicīga spēcīgu CYP3A4 inhibitoru lietošana, jāievēro piesardzība. Pirms terapijas jākorrigē hipokaliēmija vai hipomagniēmija. Pirms Tyverb lietošanas uzsākšanas un vienu līdz divas nedēļas pēc Tyverb terapijas uzsākšanas jāveic elektrokardiogramma ar QT noteikšanu. Jāapsver iespēja veikt elektrokardiogrammu arī tad, ja klīniski indicēts, piemēram, pēc tādu zāļu vienlaicīgas lietošanas uzsākšanas, kas var ietekmēt QT intervālu vai var mijiedarboties lapatinību.

Intersticiāla plaušu slimība un pneimonīts

Lapatinibs bija saistīts ar ziņojumiem par pulmonālu toksicitāti, tai skaitā intersticiālu plaušu slimību un pneimonītu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientēm ir jākontrolē pulmonālas toksicitātes simptomi (aizdusa, klepus, drudzis), un tām pacientēm, kurām simptomi atbilst 3. vai augstākai pakāpei pēc NCI CTCAE kritērijiem, ārstēšana jāpārtrauc. Toksiskā ietekme uz plaušām var būt smaga un izraisīt elpošanas mazspēju. Ir ziņots par gadījumiem ar letālu iznākumu; nāves gadījumu cēloņsakarība ir neskaidra.

Hepatotoksicitāte

Lietojot Tyverb, var rasties hepatotoksicitāte, un retos gadījumos tā var būt letāla. Hepatotoksicitāte var rasties laikā no dažām dienām līdz vairākiem mēnešiem pēc ārstēšanas uzsākšanas. Uzsākot ārstēšanu, pacientes jābrīdina par iespējamo hepatotoksicitāti. Aknu funkcionālie rādītāji (transamināzes, bilirubīns, sārmainā fosfatāze) ir jākontrolē pirms ārstēšanas uzsākšanas un pēc tam reizi mēnesī, vai arī ja ir klīniskas indikācijas. Tyverb lietošana jāpārtrauc, ja ir smagas aknu darbības izmaiņas, un ārstēšanu nedrīkst atsākt. Pacientēm ar HLA alēlēm DQA1*02:01 un DRB1*07:01 ir paaugstināts ar Tyverb lietošanu saistīts hepatotoksicitātes risks. Lielā, randomizētā Tyverb monoterapijas klīniskajā pētījumā (n = 1194) smagu aknu bojājumu (ALAT > 5 reizes virs normas augšējās robežas, 3. pakāpe pēc NCI CTCAE) kumulatīvais biežums pēc viena gada ārstēšanas bija kopumā 2,8%. Kumulatīvais biežums pacientēm ar DQA1*02:01 un DRB1*07:01 alēli bija 10,3%, bet tām, kurām tās nebija - 0,5%. HLA riska alēles bieži (15 – 25%) ir baltās rases pārstāvjiem, aziātiem, afrikāņiem un spāņu izcelsmes cilvēkiem, bet retāk (1%) japāņiem.

Ja Tyverb tiek parakstīts pacientēm ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, noteikti ir jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Caureja

Tyverb terapijas laikā ziņots par caureju, tai skaitā smagu caureju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Caureja var būt potenciāli dzīvībai bīstama, ja to pavada dehidratācija, nieru mazspēja, neitropēnija un/vai elektrolītu līdzsvara traucējumi, un ir ziņots par gadījumiem ar letālu iznākumu. Caureja parasti rodas agrīni Tyverb terapijas laikā; gandrīz pusei no visām pacientēm, kurām bija caureja, tā pirmoreiz parādījās 6 dienu laikā. Tās ilgums parasti ir 4–5 dienas. Tyverb izraisītā caureja parasti ir atbilstoša zema pakāpei, un smaga caureja, kas atbilda 3. vai 4. pakāpei pēc NCI CTCAE klasifikācijas, radās attiecīgi <10% un <1% pacienšu. Uzsākot ārstēšanu, jānosaka pacientes zarnu darbības rādītāji un jebkādi citi simptomi (piemēram, drudzis, vēdergrauzes, slikta dūša, vemšana, reibonis un slāpes), lai varētu identificēt izmaiņas ārstēšanas laikā un vieglāk apzināt pacientes ar paaugstinātu caurejas risku. Pacientes jāinformē par nepieciešamību nekavējoties ziņot par jebkādam zarnu darbības izmaiņām. Potenciāli smagos caurejas gadījumos jāapsver neitrofilo leukocītu skaita noteikšana un ķermeņa temperatūras mērīšana. Liela nozīme ir proaktīvai caurejas ārstēšanai ar pretcaurejas līdzekļiem. Smagos caurejas gadījumos var būt nepieciešama perorāla vai intravenoza elektrolītu un šķidruma ievadīšana, antibiotiku, piemēram, fluorhinolonu lietošana (jo īpaši, ja caureja turpinās ilgāk par 24 stundām, ja ir drudzis vai 3. vai 4. pakāpes neitropēnija) vai arī Tyverb terapijas pilnīga pārtraukšana vai pārtraukšana uz laiku (skatīt 4.2. apakšpunktu – devas atlikšana un devas mazināšana – caureja).

Smagas ādas reakcijas

Tyverb lietošanas gadījumā ziņots par smagām ādas reakcijām. Ja rodas aizdomas par daudzformu eritēmu vai par tādām dzīvībai bīstamām reakcijām kā Stīvensa-Džonsona sindroms vai toksiska epidermas nekrolīze (piem., progresējoši ādas izsitumi, bieži ar čulgām vai gļotādas bojājumiem), ārstēšana ar Tyverb ir jāpārtrauc.

Vienlaicīga ārstēšana ar CYP3A4 inhibitoriem vai induktoriem

Jāizvairās no vienlaicīgas terapijas ar CYP3A4 induktoriem, jo pastāv lapatiniba iedarbības samazināšanās risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Jāizvairās no vienlaicīgas terapijas ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, jo pastāv lapatiniba iedarbības pastiprināšanās risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tyverb terapijas laikā jāizvairās no greipfrūtu sulas lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Jāizvairās no vienlaicīgas Tyverb lietošanas ar iekšķīgi lietojamām zālēm, kurām ir šaurs terapeitiskās darbības diapazons un kas ir CYP3A4 un/vai CYP2C8 substrāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Jāizvairās no vienlaicīgas terapijas ar zālēm, kas palielina kuņģa pH, jo var samazināties lapatiniba šķīdība un uzsūkšanās (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tyverb satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz lapatinibu

Lapatinibu galvenokārt metabolizē CYP3A (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Veseliem brīvprātīgajiem, kas lietoja spēcīgu CYP3A4 inhibitoru ketokonazolu 200 mg divas reizes dienā 7 dienas, lapatiniba (100 mg dienā) sistēmiskā iedarbība palielinājās aptuveni 3,6 reizes, bet eliminācijas pusperiods palielinājās 1,7 reizes. Jāizvairās no Tyverb lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ritonavīru, sahinavīru, telitromicīnu, ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu, posakonazolu, nefazodonu). Vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem Tyverb jālieto piesardzīgi, un rūpīgi jāuzrauga klīnisku blakusparādību rašanās.

Veseliem brīvprātīgiem, kuri lietoja karbamazepīnu, CYP3A4 induktoru, 100 mg divas reizes dienā 3 dienas un 200 mg divas reizes dienā 17 dienas, lapatiniba sistēmiskā iedarbība samazinājās aptuveni par 72%. Jāizvairās no Tyverb lietošanas vienlaicīgi ar zināmiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, rifampicīnu, rifabutīnu, karbamazepīnu, fenitoīnu vai *Hypericum perforatum* (divšķautņu asinszāli)).

Lapatinibs ir transportproteīnu Pgp un BCRP substrāts. Šo proteīnu inhibitori (ketokonazols, itrakonazols, hinidīns, verapamils, ciklosporīns un eritromicīns) un induktori (rifampīns un divšķautņu asinszāle) var mainīt lapatiniba iedarbību un/vai izkliedi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lapatiniba šķīdība ir atkarīga no pH. Jāizvairās no vienlaicīgas terapijas ar zālēm, kas palielina kuņģa pH, jo var samazināties lapatiniba šķīdība un uzsūkšanās. Iepriekšēja ārstēšana ar protonu sūkņa inhibitoru (esomeprazolu) samazināja lapatiniba iedarbību vidēji par 27% (diapazons no 6% līdz 49%). Šī ietekme samazinās līdz ar pacientu vecuma palielināšanos no aptuveni 40 gadiem līdz 60 gadiem.

Lapatiniba ietekme uz citām zālēm

Klīniski nozīmīgā koncentrācijā lapatinibs *in vitro* inhibē CYP3A4. Lietojot Tyverb vienlaicīgi ar iekšķīgi lietojamu midazolāmu, midazolāma AUC palielinājās par aptuveni 45%. Ievadot midazolāmu intravenozi, klīniski nozīmīgu AUC palielināšanos nenovēroja. Jāizvairās no vienlaicīgas Tyverb lietošanas ar iekšķīgi lietojamām zālēm, kam ir šaurs terapeitiskās darbības diapazons un kas ir CYP3A4 substrāti (piemēram, cisaprīds, pimoziāds un hinidīns) (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Klīniski nozīmīgā koncentrācijā lapatinibs *in vitro* inhibē CYP2C8. Jāizvairās no vienlaicīgas Tyverb lietošanas ar zālēm, kam ir šaurs terapeitiskās darbības diapazons un kas ir CYP2C8 substrāti (piemēram, repaglinīds) (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Lietojot lapatinibu vienlaicīgi ar intravenozu paklitakselu, paklitaksela iedarbība palielinājās par 23%, kas saistīts ar lapatiniba izraisīto CYP2C8 un/vai Pgp inhibīciju. Klīniskajos pētījumos tika novērots, ka, lietojot šo kombināciju, palielinājās caurejas un neitropēnijas sastopamība un smagums. Lapatiniba un paklitaksela vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicams ievērot piesardzību.

Lapatiniba lietošana vienlaicīgi ar intravenozu docetakselu būtiski neietekmēja AUC vai C_{max} nevienai no aktīvajām vielām, tomēr biežāk radās docetaksela inducēta neitropēnija.

Lietojot Tyverb vienlaicīgi ar irinotekānu (FOLFIRI shēmas ietvaros), SN-38, irinotekāna aktīvā metabolīta, AUC palielinājās par aptuveni 40%. Precīzs šīs mijiedarbības mehānisms nav zināms, bet uzskata, ka to nosaka lapatinība izraisīta viena vai vairāku transportproteīnu inhibīcija. Lietojot Tyverb vienlaicīgi ar irinotekānu, rūpīgi jānovēro, vai pacientam nerodas blakusparādības, un jāapsver irinotekāna devas samazināšana.

In vitro lapatinibs klīniski nozīmīgā koncentrācijā inhibē transportproteīnu Pgp. Vienlaicīgas lapatinība un digoksīna perorālas lietošanas gadījumā digoksīna AUC palielinājās par aptuveni 80%. Lietojot lapatinību vienlaicīgi ar iekšķīgi lietojamām zālēm, kam ir šaurs terapeitiskās darbības diapazons un kas ir Pgp substrāti, ir jāievēro piesardzība un jāapsver Pgp substrāta devas samazināšana.

Lapatinibs *in vitro* inhibē transportproteīnus BCRP un OATP1B1. Šādas iedarbības klīniskā nozīme nav novērtēta. Nevar izslēgt, ka lapatinibs ietekmēs BCRP (piemēram, topotekāna) un OATP1B1 (piemēram, rosuvastatīna) substrātu farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Tyverb lietošana vienlaicīgi ar kapecitabīnu, letrozolu vai trastuzumabu būtiski nemainīja šo zāļu (vai kapecitabīna metabolītu) vai lapatinība farmakokinētiku.

Mijiedarbība ar pārtiku un dzērieniem

Pārtika var palielināt lapatinība biopieejamību pat 4 reizes atkarībā, piemēram, no tauku daudzuma maltītē. Turklāt, ja lapatinību lieto 1 stundu pēc maltītes, atkarībā no uztura veida, biopieejamība ir aptuveni 2 – 3 reizes lielāka, nekā lietojot 1 stundu pirms dienas pirmās maltītes (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Greipfrūtu sula var inhibēt CYP3A4 zarnas sienā un palielināt lapatinība biopieejamību, tādēļ no tās lietošanas Tyverb terapijas laikā ir jāizvairās.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes

Reproduktīvā vecuma sievietēm Tyverb terapijas laikā un vismaz 5 dienas pēc pēdējās devas jāiesaka lietot piemērotu kontracepcijas metodi un izvairīties no grūtniecības.

Grūtniecība

Dati par Tyverb lietošanu grūtniecības laikā nav pietiekami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

Tyverb grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Barošana ar krūti

Tyverb lietošanas drošums bērna barošanas ar krūti laikā nav noskaidrots. Nav zināms, vai lapatinibs izdalās mātes pienā. Žurku mazuliem, kas tika pakļauti mātes pienā esošā lapatinība iedarbībai, tika novērota augšanas aizture. Sievietēm, kas saņem terapiju ar Tyverb un vismaz 5 dienas pēc pēdējās devas, jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

Fertilitāte

Atbilstošu datu par Tyverb lietošanu reproduktīvā vecuma sievietēm nav.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tyverb neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Lapatinība farmakoloģiskās īpašības neļauj prognozēt nevēlamu ietekmi uz šādām darbībām. Apsverot pacientu spēju veikt darbības, kurām nepieciešama spriešanas spēja, motorās vai izziņas prasmes, jāņem vērā pacientu klīniskais stāvoklis un lapatinība drošuma profils.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Lapatinība drošumu vērtēja gan monoterapijā, gan kombinācijā ar citām ķīmijterapijas metodēm dažāda veida vēža ārstēšanā vairāk nekā 20 000 pacientēm, tai skaitā 198 pacientēm, kas saņēma lapatinību kombinācijā ar kapecitabīnu, 149 pacientēm, kas lietoja lapatinību kombinācijā ar trastuzumabu, un 654 pacientēm, kas lietoja lapatinību kombinācijā ar letrozolu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Biežākās blakusparādības (>25%) lapatinība terapijas laikā bija kuņģa-zarnu trakta traucējumi (piemēram, caureja, slikta dūša un vemšana) un izsitumi. Lietojot lapatinību kombinācijā ar kapecitabīnu, bieži (>25%) novēroja arī palmāri-plantāru eritrodizestēziju (PPE). PPE sastopamība lapatinība un kapecitabīna kombinācijas un kapecitabīna monoterapijas grupās bija līdzīga. Caureja bija visbiežākā blakusparādība, kas izraisīja terapijas pārtraukšanu, lietojot lapatinību kombinācijā ar kapecitabīnu vai letrozolu.

Lietojot lapatinību kombinācijā ar trastuzumabu, nav ziņots par papildu nevēlamām blakusparādībām. Tika novērota lielāka kardiotoksicitātes sastopamība, taču šo komplikāciju norise un smaguma pakāpe bija līdzīga tiem sarežģījumiem, par kādiem ziņots lapatinība klīniskās izpētes programmā (skatīt 4.4. apakšpunktu – kardiotoksicitāte). Šī informācija pamatojas uz šādas kombinācijas lietošanu 149 pacientēm pivotālā klīniskajā pētījumā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Ir ziņots par šādām blakusparādībām, kurām ir cēloņsakarība ar lapatinība monoterapiju vai lapatinība lietošanu kombinācijā ar kapecitabīnu, trastuzumabu vai letrozolu.

Blakusparādības pēc to rašanās biežuma iedalītas šādās grupās: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Imūnās sistēmas traucējumi	
Reti	Paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā anafilakse (skatīt 4.3. apakšpunktu)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	Anoreksija
Psihiskie traucējumi	
Ļoti bieži	Bezmiegs*
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Galvassāpes [†]
Bieži	Galvassāpes*
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Samazināta kreisā kambara izsviedes frakcija (skatīt 4.2. apakšpunktu — devas samazināšana – kardioloģiski traucējumi un 4.4. apakšpunktu)
Nav zināmi	Kambaru aritmijas/ <i>Torsades de Pontes</i> , pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā

Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Karstuma viļņi [†]
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti bieži	Deguna asiņošana [†] , klepus [†] , aizdusa [†]
Retāk	Intersticiāla plaušu slimība/pneimonijs
Nav zināmi	Plaušu arteriālā hipertensija**
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Caureja, kas var izraisīt dehidratāciju (skatīt 4.2. apakšpunktu — devas atlikšana un devas samazināšana — cita veida toksiskā iedarbība un 4.4. apakšpunktu), slikta dūša, vemšana, dispepsija*, stomatīts*, aizcietējums*, vēdersāpes*
Bieži	Aizcietējums [†]
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Hiperbilirubinēmija, hepatotoksicitāte (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	Izsitumi (tai skaitā aknes veida dermatīts) (skatīt 4.2. apakšpunktu — devas aizkavēšana un devas samazināšana — cita veida toksiskā iedarbība), sausa āda* [†] , palmāri-plantāra eritrodizestēzija*, alopecija [†] , nieze [†]
Bieži	Nagu bojājumi, arī paronihija, ādas plaisāšana
Nav zināmi	Smagas ādas reakcijas, tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS) un toksisku epidermas nekrolīzi (TEN)**
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	Sāpes ekstremitātēs* [†] , muguras sāpes* [†] , artralģija [†]
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	Nogurums, gļotādas iekaisums*, astēnija [†]

* Šīs nevēlamās blakusparādības novērotas, lietojot lapatinibu kombinācijā ar kapecitabīnu.

† Šīs nevēlamās blakusparādības novērotas, lietojot lapatinibu kombinācijā ar letrozolu.

** Nevēlamās blakusparādības no spontāniem ziņojumiem un literatūras datiem.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Samazināta kreisā kambara izsviedes frakcija un QT intervāla pagarināšanās

Par kreisā kambara izsviedes frakcijas (KKIF) samazināšanos ziņots aptuveni 1% lapatinibu lietojušo pacientu, un tā bija asimptomātiska vairāk nekā 70% gadījumu. Vairāk nekā 70% gadījumu KKIF samazināšanās izzuda vai KKIF uzlabojās; aptuveni 60% no šiem gadījumiem notika pēc lapatiniba terapijas pārtraukšanas, bet aptuveni 40% gadījumu lapatiniba terapija tika turpināta. Simptomātiska KKIF samazināšanās tika novērota aptuveni 0,3% pacientu, kas saņēma lapatinibu monoterapijā vai kombinācijā ar citiem pretvēža līdzekļiem. Novērotās nevēlamās reakcijas bija elpas trūkums, sirds mazspēja un sirdsklauves. Kopumā 58% no šīm simptomātiskajām pacientēm simptomi pēc tam izzuda. Par KKIF samazināšanos tika ziņots 2,5% pacientu, kas saņēma lapatinibu kombinācijā ar kapecitabīnu, salīdzinot ar 1,0% pacientu, kas lietoja tikai kapecitabīnu. Par KKIF samazināšanos tika ziņots 3,1% pacientu, kuras saņēma lapatinibu kombinācijā ar letrozolu, un 1,3% pacientu, kuras saņēma letrozolu un placebo. Par KKIF samazināšanos ziņots 6,7% pacientu, kuras saņēma lapatinibu kombinācijā ar trastuzumabu, salīdzinot ar 2,1% pacientu, kuras saņēma tikai lapatinibu.

Īpašā QT intervāla pētījumā pacientiem ar progresējošiem, norobežotiem audzējiem novēroja no koncentrācijas atkarīgu QTcF intervāla pagarināšanos (maksimālais vidējais $\Delta\Delta\text{QTcF}$ – 8,75 ms; 90% TI 4,08; 13,42) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Caureja

Caureju novēroja aptuveni 65% pacienšu, kas saņēma lapatinibu kombinācijā ar kapecitabīnu, 64% pacienšu, kas saņēma lapatinibu kombinācijā ar letrozolu, un 62% pacienšu, kas lapatinibu lietoja kombinācijā ar trastuzumabu. Vairums caurejas gadījumu bija 1. vai 2. pakāpes un to dēļ lapatiniba terapija netika pārtraukta. Caureja labi reaģē uz proaktīvu ārstēšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tomēr ir ziņots par dažiem akūtas nieru mazspējas gadījumiem smagas dehidratācijas rezultātā, ko izraisījusi caureja.

Izsitumi

Izsitumus novēroja aptuveni 28% pacienšu, kuras saņēma lapatinibu kombinācijā ar kapecitabīnu, 45% pacienšu, kuras saņēma lapatinibu kombinācijā ar letrozolu, un 23% pacienšu, kuras lietoja lapatinibu kombinācijā ar trastuzumabu. Izsitumi parasti bija zemas pakāpes un neizraisīja lapatiniba terapijas pārtraukšanu. Ārstiem, kuri paraksta zāles, ieteicams pirms ārstēšanas uzsākšanas un regulāri ārstēšanas laikā pārbaudīt pacienšu ādu. Pacientēm, kurām ir ādas reakcijas, jāiesaka izvairīties no uzturēšanās saulē un lietot dažādus saules aizsargkrēmus ar saules aizsardzības faktoru (SPF) ≥ 30 . Ja radusies ādas reakcija, turpmāk ikvienā vizītē jāveic pilna ķermeņa izmeklēšana, līdz pagājis viens mēnesis pēc reakcijas izzušanas. Pacientes ar plašām vai ilgstošām ādas reakcijām jānosūta pie dermatologa.

Hepatotoksicitāte

Lapatiniba izraisītas hepatotoksicitātes risks bija saistīts ar HLA alēļu DQA1*02:01 un DRB1*07:01 esamību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

EGFR (ErbB1) un/vai HER2 (ErbB2) tirozīna fosforilācijas inhibīcijai nav specifiska antidota. Maksimālā lapatiniba deva, kas iekšķīgi lietota klīniskos pētījumos, ir 1800 mg vienu reizi dienā.

Ar Tyverb ārstētām pacientēm ziņots par asimptomātiskas un simptomātiskas pārdozēšanas gadījumiem. Simptomi, kas novēroti pacientēm, kuras lietojušas līdz 5000 mg lapatiniba, ietver zināmās ar lapatiniba lietošanu saistītās reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu) un dažos gadījumos novērots galvas matainās daļas ādas kairinājums un/vai gļotādas iekaisums. Vienā gadījumā pacientam, kurš bija lietojis 9000 mg Tyverb, novēroja arī sinusa tahikardiju (pie citādi normālas EKG).

Lapatinibs netiek nozīmīgā daudzumā izvadīts caur nierēm, un saistīšanās ar plazmas proteīniem ir augsta, tādēļ hemodialīze nebūs efektīva metode lapatiniba izvadīšanas veicināšanai.

Turpmākai ārstēšanai jābūt atbilstoši klīniskām indikācijām vai valsts toksikoloģijas centra ieteikumiem, ja tādi ir pieejami.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, cilvēka epidermālā augšanas faktora receptora 2 (HER2) tirozīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EH01.

Darbības mehānisms

Lapatinibs, 4-anilīnhinazolīns, ir EGFR (ErbB1) un HER2 (ErbB2) receptoru intracelulāro tirozīnkināzes domēnu inhibitori (aprēķinātās K_i^{app} vērtības ir atbilstoši 3nM un 13nM), kas no šiem receptoriem disociē lēni (eliminācijas pusperiods vienāds ar vai lielāks par 300 minūtēm). Lapatinibs inhibē ErbB veicināto audzēja šūnu augšanu *in vitro* un dažādos dzīvnieku modeļos.

Lapatinība un trastuzumaba kombinācija var nodrošināt savstarpēji papildinošu darbības mehānismu, kā arī iespējami atšķirīgus, neatkarīgus rezistences mehānismus. Augšanu nomācošā lapatinība darbība tika vērtēta ar trastuzumabu apstrādātās šūnu līnijās. Lapatinibs saglabāja nozīmīgu aktivitāti pret krūts vēža šūnu līnijām ar HER2 amplifikāciju, kas tika atlasītas ilgtermiņa audzēšanai trastuzumabu saturošā barotnē *in vitro*, un tā darbība kombinācijā ar trastuzumabu šajās šūnu līnijās bija sinerģiska.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Kombinēta ārstēšana ar Tyverb un kapecitabīnu

Tyverb un kapecitabīna kombinācijas efektivitāte un drošums krūts vēža pacientēm ar labu vispārējo stāvokli tika novērtēti randomizētā III fāzes pētījumā. Pacientes tika iesaistītas pētījumā, ja viņām bija lokāli progresējis vai metastātisks krūts vēzis ar pārmērīgu HER2 ekspresiju, kas progresēja pēc iepriekšējās terapijas, kurā ietilpa taksāni, antraciklīni un trastuzumabs. Visām pacientēm pirms Tyverb terapijas uzsākšanas tika novērtēta KKIF (izmantojot ehokardiogrammu [EhoKG] vai daudzprojekciju radionuklīdo [MUGA] skenēšanu), lai pārliecinātos, ka pirms terapijas tā ir iestādes noteiktās normas robežās. Klīniskajā pētījumā Tyverb terapijas laikā KKIF tika kontrolēta ar aptuveni astoņu nedēļu starplaiku, lai pārliecinātos, kas tā nesamazinās zem iestādes noteiktās normas apakšējās robežas. Lielākā daļa KKIF samazināšanās gadījumu (vairāk nekā 60% gadījumu) tika novēroti pirmajās deviņās terapijas nedēļās, taču par ilgtermiņa iedarbību pieejamie dati bija ierobežoti.

Pacientes tika randomizētas, lai saņemtu vai nu Tyverb 1250 mg vienreiz dienā (nepārtraukti) kombinācijā ar kapecitabīnu (2000 mg/m² dienā katra 21 dienas cikla 1. - 14. dienā), vai arī kapecitabīna monoterapiju (2500 mg/m² dienā katra 21 dienas cikla 1. - 14. dienā). Primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz slimības progresēšanai (TTP – *time to progression*). Vērtēšanu veica pētījuma pētnieki un neatkarīga ekspertu grupa, kas nezināja, kuru terapiju pacientes saņēma. Pētījums tika pārtraukts, pamatojoties uz iepriekš noteiktas starpposma analīzes rezultātiem, kas liecināja par TTP uzlabošanos Tyverb un kapecitabīna kombināciju saņēmušām pacientēm. Pētījumā papildus tika iekļautas 75 pacientes laikā no starpposma analīzes līdz iesaistīšanas pabeigšanai pētījumā. Pētnieku datu analīze, pabeidzot iesaistīšanu pētījumā, atspoguļota 1. tabulā.

1. tabula. Laiks līdz slimības progresēšanai (TTP) — pētījuma EGF100151 dati (Tyverb/kapecitabīns)

	Pētnieka vērtējums	
	Tyverb (1250 mg/dienā)+ kapecitabīns (2000 mg/m ² /dienā, 1.–14. diena katrā 21 dienas ciklā) (N = 198)	Kapecitabīns (2500 mg/m ² /dienā, 1.–14. diena katrā 21 dienas ciklā) (N = 201)
TTP notikumu skaits	121	126
TTP mediāna, nedēļas	23,9	18,3
Riska attiecība	0,72	
(95% TI)	(0,56; 0,92)	
p vērtība	0,008	

Neatkarīgs datu novērtējums arī parādīja, ka Tyverb kombinācijā ar kapecitabīnu nozīmīgi pagarina laiku līdz slimības progresēšanai, salīdzinot ar kapecitabīna monoterapiju (risika attiecība 0,57 [95% TI: 0,43, 0,77] p=0,0001).

Aktualizēta kopējās dzīvildzes analīze līdz 2007. gada 28. septembrim ir atspoguļota 2. tabulā.

2. tabula. Dati par kopējo dzīvildzi no pētījuma EGF100151 (Tyverb/kapecitabīns)

	Tyverb (1250 mg/dienā)+ kapecitabīns (2000 mg/m ² /dienā, 1.–14. diena katrā 21 dienas ciklā) (N = 207)	Kapecitabīns (2500 mg/m ² /dienā, 1.–14. diena katrā 21 dienas ciklā) (N = 201)
	Mirušo pētījuma dalībnieku skaits	148
Kopējās dzīvildzes mediāna, nedēļas	74,0	65,9
Riska attiecība	0,9	
(95% TI)	(0,71; 1,12)	
p vērtība	0,3	

Kombinētās terapijas grupā bija 4 (2%) progresēšanas gadījumi centrālā nervu sistēmā, salīdzinot ar 13 (6%) progresēšanas gadījumiem kapecitabīna monoterapijas grupā.

Ir pieejami dati par Tyverb efektivitāti un drošumu, lietojot kombinācijā ar kapecitabīnu, salīdzinot tos ar datiem par trastuzumabu kombinācijā ar kapecitabīnu. Randomizētā III fāzes pētījumā (EGF111438) (N=540) tika salīdzināta abu shēmu ietekme uz CNS kā pirmā recidīva lokalizācijas sastopamību sievietēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām bija pārmērīga HER2 ekspresija. Pacientes tika randomizētas, lai saņemtu vai nu Tyverb 1250 mg vienreiz dienā (nepārtraukti) un kapecitabīnu (2000 mg/m² dienā katra 21 dienas cikla 1.–14. dienā), vai trastuzumabu (8 mg/kg piesātinošo devu, pēc tam lietojot 6 mg/kg infūziju veidā vienu reizi trīs nedēļās) un kapecitabīnu (2000 mg/m² dienā katra 21 dienas cikla 1.–14. dienā). Randomizācija tika stratificēta pēc iepriekš veiktas ārstēšanas ar trastuzumabu un pēc iepriekš saņemto metastātiskas slimības terapiju skaita. Pētījums tika pārtraukts, kad starposma analīzē (N=475) tika konstatēta zema ar CNS saistītu notikumu sastopamība un labāka efektivitāte trastuzumaba un kapecitabīna grupā, vērtējot dzīvildzi bez slimības progresēšanas (*PFS - progression free survival*) un kopējo dzīvildzi (skatīt gala rezultātu analīzi 3. tabulā).

Tyverb un kapecitabīna grupā CNS kā pirmās progresēšanas vieta bija astoņām pacientēm (3,2%), bet trastuzumaba un kapecitabīna grupā — 12 pacientēm (4,8%).

Objektīvo atbildes reakciju izteiksmē lapatinibam ir neliela aktivitāte, ārstējot diagnosticētas metastāzes CNS. Attiecībā uz CNS metastāžu profilaksi metastātiska un agrīna krūts vēža gadījumā novērotā aktivitāte bija ierobežota.

3. tabula. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS) pētnieka vērtējumā un kopējās dzīvildzes analīze

	PFS pētnieka vērtējumā		Kopējā dzīvildze	
	Tyverb (1250 mg dienā) + kapecitabīns (2000 mg/m ² dienā, 1.– 14. diena katrā 21 dienas ciklā)	Trastuzumabs (8 mg/kg piesātinošā deva, pēc tam lietojot 6 mg/kg infūziju veidā reizi trīs nedēļās) + kapecitabīns (2500 mg/m ² dienā, 1.– 14. diena katrā 21 dienas ciklā)	Tyverb (1250 mg dienā) + kapecitabīns (2000 mg/m ² dienā, 1.– 14. diena katrā 21 dienas ciklā)	Trastuzumabs (8 mg/kg piesātinošā deva, pēc tam lietojot 6 mg/kg infūziju veidā reizi trīs nedēļās) + kapecitabīns (2500 mg/m ² dienā, 1.– 14. diena katrā 21 dienas ciklā)
ITT populācija				
N	271	269	271	269
Skaitis (%) ar notikumu ¹	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
Kaplan-Meier aprēķins, mēneši^a				
Mediāna (95% TI)	6,6 (5,7; 8,1)	8,0 (6,1; 8,9)	22,7 (19,5; -)	27,3 (23;7, -)
Stratificētā riska attiecība^b				
RA (95% TI)	1,30 (1,04; 1,64)		1,34 (0,95; 1,90)	
p vērtība	0,021		0,095	
Pētāmās personas, kas iepriekš bija saņēmušas trastuzumabu*				
N	167	159	167	159
Skaitis (%) ar notikumu ¹	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Mediāna (95% TI)	6,6 (5,7; 8,3)	6,1 (5,7; 8,0)	22,7 (20,1;-)	27,3 (22,5; 33,6)
RA (95% TI)	1,13 (0,85; 1,50)		1,18 (0,76; 1,83)	
Pētāmās personas, kas iepriekš nebija saņēmušas trastuzumabu*				
N	104	110	104	110
Skaitis (%) ar notikumu ¹	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Mediāna (95% TI)	6,3 (5,6; 8,1)	10,9 (8,3; 15,0)	NN ² (14,6, -)	NN ² (21,6; -)
RA (95% TI)	1,70 (1,15; 2,50)		1,67 (0,94; 2,96)	
TI = ticamības intervāls.				
a. PFS definēja kā laiku no randomizācijas līdz pirmajam slimības progresēšanas vai jebkāda cēloņa dēļ iestājušās nāves datumam, vai līdz cenzēšanas datumam.				
b. Ārstēšanas riska attiecības maksimālais aprēķins <1 norāda uz mazāku risku, lietojot Tyverb un kapecitabīnu salīdzinājumā ar trastuzumaba un kapecitabīna lietošanu.				
1. Attiecībā uz PFS notikums ir slimības progresēšana vai nāve, bet attiecībā uz kopējo dzīvildzi — nāve jebkāda cēloņa dēļ.				
2. NN = mediāna nav sasniegta.				
* <i>Post hoc</i> analīze.				

Kombinēta ārstēšana ar Tyverb un trastuzumabu

Lapatiniba efektivitāte un drošums kombinācijā ar trastuzumabu metastātiska krūts vēža gadījumā tika pētīti randomizētā klīniskā pētījumā. Dalībai pētījumā piemērotas pacientes bija sievietes ar IV stadijas metastātisku krūts vēzi, kurām bija ErbB2 gēna amplifikācija (vai pārmērīga atbilstošā proteīna ekspresija) un kas bija saņēmušas terapiju ar antraciklīniem un taksāniem. Bez tam atbilstoši protokolam pētniekiem bija jāziņo, ka šīm pacientēm slimība progresējusi pēc pēdējās trastuzumabu saturošās metastātiska krūts vēža terapijas shēmas lietošanas. Iepriekš lietoto trastuzumabu saturošo shēmu skaita mediāna bija trīs. Pacientes tika randomizētas šādās terapijas grupās: lapatinibs 1000 mg iekšķīgi vienu reizi dienā kombinācijā ar trastuzumabu, kas pēc intravenozas 4 mg/kg piesātinošas devas ievadīšanas lietots intravenozi 2 mg/kg vienu reizi nedēļā (N = 148), vai lapatinibs pa 1500 mg iekšķīgi vienu reizi dienā (N = 148). Pacientes, kurām pēc vismaz 4 nedēļām lapatiniba monoterapijas objektīvi pierādīta slimības progresēšana, bija piemērotas terapijas nomaināi uz kombinēto terapiju. No 148 pacientēm, kuras lietoja monoterapiju, 77 (52%) pacientes slimības progresēšanas laikā sāka lietot kombinēto terapiju.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS), bet sekundārie mērķa kritēriji – atbildes reakcijas rādītājs un kopējā dzīvildze (OS). Pētījuma dalībnieču vecuma mediāna bija 51 gads, bet 13% dalībnieču bija vismaz 65 gadu vecas. Deviņdesmit četri procenti (94%) pētījuma dalībnieču bija baltās rases. Vairumam pacienšu abās terapijas grupās vēzis bija skāris arī iekšējos orgānus (kopā 215 [73%] pacienšu). Bez tam 150 [50%] pacientēm bija hormonu receptoru negatīva slimība. Kopsavilkums par efektivitātes mērķa kritērijiem un kopējo dzīvildzi norādīts 4. tabulā. Apakšgrupu analīzes rezultāti, pamatojoties uz iepriekš noteiktiem stratificēšanas faktoriem (hormonu receptoru statuss), norādīti 5. tabulā.

4. tabula. Dati par dzīvildzi bez slimības progresēšanas un kopējo dzīvildzi (Tyverb/trastuzumabs)

	Lapatinibs kopā ar trastuzumabu (N = 148)	Tikai lapatinibs (N = 148)
PFS¹ mediāna, nedēļas (95% TI)	12,0 (8,1; 16,0)	8,1 (7,6; 9,0)
Riska attiecība (95% TI)	0,73 (0,57; 0,93)	
P vērtība	0,008	
Atbildes reakcijas rādītājs, % (95% TI)	10,3 (5,9; 16,4)	6,9 (3,4; 12,3)
Nāves gadījumi	105	113
Kopējās dzīvildzes¹ mediāna, mēneši (95% TI)	14,0 (11,9; 17,2)	9,5 (7,6; 12,0)
Riska attiecība (95% TI)	0,74 (0,57; 0,97)	
P vērtība	0,026	

PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas; TI = ticamības intervāls.

¹Kaplan-Meier aprēķins.

5. tabula. Kopsavilkums par PFS un OS pētījumos ar hormonu receptoru negatīvu slimību

	PFS mediāna	OS mediāna
Lap+Tras	15,4 ned. (8,4; 16,9)	17,2 mēn. (13,9; 19,2)
Lap	8,2 ned. (7,4; 9,3)	8,9 mēn. (6,7; 11,8)
RA (95% TI)	0,73 (0,52; 1,03)	0,62 (0,42; 0,90)

Kombinēta ārstēšana ar Tyverb un letrozolu

Tyverb kombinācijā ar letrozolu ir pētīts, ārstējot sievietes pēc menopauzes ar hormonu receptoru pozitīvu (estrogēnu receptoru [ER] pozitīvu un/vai progesterona receptoru [PgR] pozitīvu) progresējošu vai metastātisku krūts vēzi.

III fāzes pētījums (EGF30008) bija randomizēts, dubultmaskēts un placebo kontrolēts pētījums. Tajā tika iesaistītas pacientes, kuras iepriekš nebija saņēmušas terapiju metastātiskās slimības ārstēšanai.

To pacienšu grupā, kurām bija vērojama pārmērīga HER2 ekspresija, tika iesaistītas tikai 2 pacientes, kuras iepriekš bija saņēmušas trastuzumabu; 2 pacientes iepriekš bija saņēmušas aromatāzes inhibitoru terapiju un aptuveni puse pacienšu bija saņēmušas tamoksifēnu.

Pacientes randomizēja, lai saņemtu 2,5 mg letrozola vienu reizi dienā un 1500 mg Tyverb vienu reizi dienā vai letrozolu kopā ar placebo. Randomizētās grupas tika stratificētas pēc slimības lokalizācijas un laika, kāds bija pagājis kopš iepriekš veiktās adjuvantās antiestrogēnu terapijas pārtraukšanas. HER2 receptoru statuss tika noteikts retrospektīvi centralizētās laboratorijas analizēs. No visām ārstēšanai randomizētajām pacientēm 219 pacientēm bija audzēji ar pārmērīgu HER2 receptoru ekspresiju, un tā iepriekš bija noteikta kā efektivitātes analīzes primārā populācija. 952 pacientēm bija HER2-negatīvi audzēji, un kopskaitā 115 pacientēm audzēja HER2 statuss netika apstiprināts (audzēja parauga iztrūkuma, testa rezultāta iztrūkuma vai cita iemesla dēļ).

Pacientēm ar metastātisku krūts vēzi un pārmērīgu HER2 ekspresiju pētnieku noteiktā dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS), lietojot letrozolu un Tyverb, bija ievērojami lielāka nekā lietojot letrozolu un placebo. HER2-negatīvajā populācijā, salīdzinot letrozolu un Tyverb ar letrozolu un placebo, PFS uzlabošanās netika konstatēta (skatīt 6. tabulu).

6. tabula. Dzīvildze bez slimības progresēšanas, pētījuma EGF30008 dati (Tyverb/letrozols)

	Populācija ar pārmērīgu HER2 ekspresiju		HER2 negatīvā populācija	
	N = 111	N = 108	N = 478	N = 474
	Tyverb 1500 mg dienā + letrozols 2,5 mg dienā	Letrozols 2,5 mg dienā + placebo	Tyverb 1500 mg dienā + letrozols 2,5 mg dienā	Letrozols 2,5 mg dienā + placebo
PFS mediāna, nedēļas (95% TI)	35,4 (24,1; 39,4)	13,0 (12,0; 23,7)	59,7 (48,6; 69,7)	58,3 (47,9; 62,0)
Riska attiecība	0,71 (0,53; 0,96)		0,90 (0,77; 1,05)	
P vērtība	0,019		0,188	
Objektīvais atbildes reakcijas rādītājs (ORR-Objective Response Rate)	27,9%	14,8%	32,6%	31,6%
Krusteniskā attiecība	0,4 (0,2; 0,9)		0,9 (0,7; 1,3)	
P vērtība	0,021		0,26	
Klīniskā ieguvuma rādītājs (CBR- Clinical Benefit Rate)	47,7%	28,7%	58,2%	31,6%
Krusteniskā attiecība	0,4 (0,2; 0,8)		1,0 (0,7; 1,2)	
P vērtība	0,003		0,199	

TI= ticamības intervāls.

Pārmērīga HER2 ekspresija = IHC 3+ un/vai FISH pozitīvs; HER2 negatīvs = IHC 0, 1+ vai 2+ un/vai FISH negatīvs.

Klīniskā ieguvuma rādītāju definēja kā pilnīgu atbildes reakciju plus daļēju atbildes reakciju plus stabilu slimību ≥6 mēnešus

Galīgās PFS analīzes laikā (ar novērošanas ilguma mediānu 2,64 gadi) kopējās dzīvildzes dati nebija pilnīgi, un būtisku atšķirību starp ārstēšanas grupām HER2 pozitīvajā populācijā nenovēroja; papildu novērošanas laikā (novērošanas ilguma mediāna >7,5 gadi; 7. tabula) tas nemainījās.

7. tabula. Kopējās dzīvildzes (OS) rezultāti pētījumā EGF30008 (tikai HER2 pozitīvajā populācijā)

	Tyverb 1500 mg/dienā + letrozols 2,5 mg/dienā N = 111	Letrozols 2,5 mg/dienā + placebo N = 108
Iepriekš iepļānotā OS analīze (veikta galīgās PFS analīzes laikā 2008.g. 3.jūnijā)		
Novērošanas ilguma mediāna (gadi)	2,64	2,64
Nāves gadījumi (%)	50 (45)	54 (50)
Riska attiecība^a (95% TI), p vērtība^b	0,77 (0,52; 1,14); 0,185	
Galīgā OS analīze (post-hoc analīze 2013.g. 7.augustā)		
Novērošanas ilguma mediāna (gadi)	7,78	7,55
Nāves gadījumi (%)	86 (77)	78 (72)
Riska attiecība^a (95% TI), p vērtība	0,97 (0,07; 1,33); 0,848	
Mediānas vērtības iegūtas Kaplan-Meier analīzē; RA un p vērtības iegūtas Cox regresijas modeļos, koriģējot pēc svarīgiem prognostiskiem faktoriem.		
a. Aprēķinātā ārstēšanas riska attiecība, kur <1 liecina par mazāku risku, lietojot letrozolu 2,5 mg + lapatinibu 1500 mg, nekā lietojot letrozolu 2,5 mg + placebo.		
b. P vērtība iegūta Cox regresijas modelī, skrīninga brīdī veicot stratifikāciju pēc slimības lokalizācijas un iepriekš saņemtās adjuvantās terapijas		

Sirds elektrofizioloģija

Lapatiniba ietekmi uz QT intervālu izvērtēja vienkārši maskētā, placebo kontrolētā, vienas secības (placebo un aktīvā ārstēšana) krusteniskā pētījumā pacientiem ar progresējošiem, norobežotiem audzējiem (EGF114271) (n=58). 4 dienu ārstēšanas periodā atbilstoši placebo ar 12 stundu intervālu nozīmēja 1. dienas vakarā un 2. dienā no rīta. Tam sekoja trīs lapatiniba 2000 mg devas, ko nozīmēja tādā pašā veidā. Izmeklējumi, tai skaitā elektrokardiogramma (EKG) un farmakokinētikas paraugi, tika ņemti pētījuma sākumā un tajā pašā laikā 2. dienā un 4. dienā.

Izvērtēšanai derīgajā populācijā (n=37) maksimālo vidējo $\Delta\Delta\text{QTcF}$ (90% TI) – 8,75 ms (4,08; 13,42) novēroja 10 stundas pēc trešās lapatiniba 2000 mg devas lietošanas. $\Delta\Delta\text{QTcF}$ pārsniedza 5 ms robežu, un 90% TI augšējā robeža pārsniedza 10 ms robežvērtību vairākos laika punktos. Rezultāti farmakodinamikas populācijā (n=52) bija atbilstoši tiem, ko ieguva izvērtēšanai derīgajā populācijā (maksimālais $\Delta\Delta\text{QTcF}$ (90% TI) – 7,91 ms (4,13; 11,68), ko novēroja 10 stundas pēc trešās lapatiniba 2000 mg devas lietošanas).

Pastāv pozitīva saistība starp lapatiniba koncentrāciju plazmā un $\Delta\Delta\text{QTcF}$. Pēc apstiprināto devu shēmu lietošanas novēroja, ka lapatinibs uzrāda maksimālo vidējo koncentrāciju 3920 (3450-4460) ng/ml (vidējā ģeometriskā vērtība/95% TI), pārsniedzot vidējo ģeometrisko $C_{\text{max,ss}}$ un 95% TI vērtību. Papildus palielināta maksimālā lapatiniba iedarbība sagaidāma, lietojot lapatinibu atkārtoti kopā ar ēdienu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu) vai vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem. Kā uzrāda ar modeli pamatotā prognoze, lapatinibu lietojot kombinācijā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, var sagaidīt QTc intervāla pagarināšanos par 16,1 ms (12,6-20,3 ms) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Uztura ietekme uz lapatiniba iedarbību

Uzturs atkarībā no maltītes satura un laika palielina lapatiniba biopieejamību un līdz ar to arī koncentrāciju plazmā. Lapatiniba lietošana vienu stundu pēc maltītes palielina sistēmisko iedarbību aptuveni 2 – 3 reizes, salīdzinot ar lietošanu vienu stundu pirms maltītes (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Tyverb visās pediatrikās populācijas apakšgrupās krūts vēža ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Absolūtā lapatiniba biopieejamība pēc iekšķīgas lietošanas nav zināma, taču tā nav pilnīga un ir mainīga (AUC variācijas koeficients ir aptuveni 70%). Koncentrācija serumā nosakāma pēc vidējā aizkavēšanās laika 0,25 stundas (diapazons no 0 līdz 1,5 stundām). Lapatinibs sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā (C_{max}) aptuveni 4 stundas pēc lietošanas. Dienas deva 1250 mg rada līdzsvara stāvokļa vidējo ģeometrisko (variācijas koeficients) C_{max} vērtību 2,34 (76%) $\mu\text{g/ml}$ un AUC vērtību 36,2 (79%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Lapatiniba sistēmiskā iedarbība palielinās, lietojot to kopā ar pārtiku. Lapatiniba AUC vērtības bija aptuveni 3 un 4 reizes lielākas (C_{max} aptuveni 2,5 un 3 reizes lielāka), lietojot ar maltīti attiecīgi ar zemu (5% tauku (500 kaloriju)) vai augstu tauku saturu (50% tauku (1 000 kaloriju)), salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Lapatiniba sistēmisko iedarbību ietekmē arī lietošanas laiks attiecībā pret maltītes laiku. Salīdzinot ar lietošanu 1 stundu pirms brokastīm ar zemu tauku saturu, vidējā AUC vērtība bija attiecīgi aptuveni 2 un 3 reizes lielāka lietojot 1 stundu pēc maltītes ar zemu vai augstu tauku saturu.

Izkliede

Lapatinibs stipri (vairāk nekā 99%) piesaistās pie albumīna un alfa-1 skābā glikoproteīna. *In vitro* pētījumi liecina, ka lapatinibs ir transportproteīnu BCRP (ABCG1) un p-glikoproteīna (ABCB1) substrāts. *In vitro* pierādīts arī, ka lapatinibs klīniski nozīmīgā koncentrācijā (IC_{50} vērtības bija 2,3 $\mu\text{g/ml}$) inhibē šos izplūdes transportproteīnus, kā arī transportproteīnu OATP 1B1, kas nodrošina uzņemšanu aknās. Šādas ietekmes uz citu zāļu farmakokinētiku vai citu pretvēža līdzekļu farmakoloģisko aktivitāti klīniskā nozīme nav zināma.

Biotransformācija

Lapatinibs tiek intensīvi metabolizēts, galvenokārt ar CYP3A4 un CYP3A5, bet mazākā mērā arī ar CYP2C19 un CYP2C8 līdz dažādiem oksidētiem metabolītiem, taču neviens no tiem neveido vairāk par 14% ar fēcēm izvadītās devas vai 10% lapatiniba koncentrācijas plazmā.

Klīniski nozīmīgās koncentrācijās lapatinibs *in vitro* inhibē CYP3A (K_i 0,6 - 2,3 $\mu\text{g/ml}$) un CYP2C8 (0,3 $\mu\text{g/ml}$). Lapatinibs neinhibē nozīmīgi šādus cilvēka aknu mikrosomu enzīmus: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 un CYP2D6 vai UGT enzīmus (*in vitro* IC_{50} vērtības bija lielākas par vai vienādas ar 6,9 $\mu\text{g/ml}$).

Eliminācija

Lapatinība eliminācijas pusperiods, kas noteikts pēc vienas devas lietošanas, palielinās, palielinoties devai. Taču lapatinība lietošana katru dienu ļauj sasniegt līdzsvara stāvokli 6 – 7 dienu laikā, liecinot, ka efektīvais eliminācijas pusperiods ir 24 stundas. Lapatinibs tiek eliminēts galvenokārt CYP2A4/5 metabolisma ceļā. Eliminācijā var piedalīties arī izvadīšana ar žulti. Primārais lapatinība un tā metabolītu izvadīšanas ceļš ir ar fēcēm. Neizmainīta lapatinība daudzums fēcēs ir vidēji 27% (diapazons 3 - 67%) iekšķīgi lietotās devas. Mazāk nekā 2% iekšķīgi lietotās devas (lapatinība un metabolītu veidā) tiek izvadīti ar urīnu.

Nieru darbības traucējumi

Lapatinība farmakokinētika nav speciāli pētīta pacientēm ar nieru darbības traucējumiem vai pacientēm, kurām tiek veikta hemodialīze. Pieejamie dati liecina, ka pacientēm ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi

Lapatinība farmakokinētika tika pētīta pacientēm ar vidējiem (n = 8) vai smagiem (n = 4) aknu darbības traucējumiem (attiecīgi 7. - 9. pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas vai lielāka par 9. pakāpi) un 8 veselām kontroles pacientēm. Lapatinība sistēmiskā iedarbība (AUC) pēc vienas iekšķīgas 100 mg devas palielinājās aptuveni par 56% un 85% pacientēm ar attiecīgi vidējiem un smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientēm ar aknu darbības traucējumiem lapatinību jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Lapatinibs pētīts grūsnām žurkām un trušiem perorālās devās 30, 60 un 120 mg/kg dienā. Teratogēna iedarbība netika novērota; taču žurkām pēc ≥ 60 mg/kg dienā (4 reizes pārsniedz sagaidāmo koncentrāciju, kādai pakļauti cilvēki, lietojot klīniskas devas) devas radās niecīgas patoloģijas (nabas artērija kreisā pusē, cervikālās ribas un priekšlaicīga pārkaulošanās). Trušiem lapatinība lietošana tika saistīta ar toksisku ietekmi uz mātītēm, lietojot 60 mg/kg un 120 mg/kg dienā (attiecīgi 8% un 23% no sagaidāmās koncentrācijas, kam pakļauti cilvēki, lietojot klīniskas devas), un abortiem, lietojot 120 mg/kg dienā. Lietojot devā ≥ 60 mg/kg dienā, bija samazināta augļa masa un niecīgas skeleta pārmaiņas. Žurku pirms- un pēcdzemdību attīstības pētījumā, laikā no dzimšanas līdz 21. pēcdzemdību dienai tika novērota mazuļu dzīvildzes samazināšanās, lietojot 60 mg/kg dienā vai lielākas devas (5 reizes pārsniedz sagaidāmo koncentrāciju, kurai pakļauti cilvēki, lietojot klīniskas devas). Lielākā deva, kas neizraisīja nekādu ietekmi, šajā pētījumā bija 20 mg/kg dienā.

Kancerogenitātes pētījumos, lietojot lapatinību perorāli, augstākās pētītās devas izraisīja smagus ādas bojājumus. Vērtējot pēc AUC, augstākās pētītās devas pelēm un žurku tēviņiem izraisīja līdz 2 reizēm un žurku mātītēm līdz 15 reizēm lielāku iedarbību salīdzinājumā ar to, kāda rodas cilvēkiem, lietojot 1250 mg lapatinība vienreiz dienā. Kancerogēnas iedarbības pierādījumus pelēm nekonstatēja. Žurkām dažās grupās mezenteriālo limfmezglu labdabīgu hemangiomu sastopamība bija lielāka nekā kontroles grupās. Žurku mātītēm iedarbība, kas 7 un 10 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam, lietojot 1250 mg lapatinība vienreiz dienā, konstatēja arī palielinātu nieru infarktu un papillārās nekrozes biežumu. Šīs atrades nozīme cilvēkam ir neskaidra.

Devas līdz 120 mg/kg dienā (mātītēm) un 180 mg/kg dienā (tēviņiem) (attiecīgi 8 un 3 reizes pārsniedz sagaidāmo koncentrāciju, kādai pakļauti cilvēki, lietojot klīniskas devas) neietekmēja žurku tēviņu vai mātīšu dzimumdziedzeru funkcijas, pārošanos vai auglību. Ietekme uz cilvēka auglību nav zināma.

Lapatinibs nebija klastogēns vai mutagēns, vērtējot testu sistēmās, tai skaitā Ķīnas kāmja hromosomu aberācijas testā, Eimsa testā, cilvēka limfocītu aberācijas testā un *in vivo* žurkas kaula smadzeņu hromosomu aberācijas testā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Povidons (K30)
Nātrija cietes glikolāts (A tips)
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols (400)
Polisorbāts 80
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Blisteriepakojumi

2 gadi

Pudeles

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Tyverb ir pieejams blisteriepakojumos vai pudelēs.

Blisteriepakojumi

Tyverb/kapecitabīna kombinācijas devas

Katrs Tyverb iepakojums satur 70 apvalkotās tabletes, pa 10 tabletēm katrā folijas blisteriepakojumā (poliamīds/alumīnijs/polivinilhlorīds/alumīnijs). Katram folijas iepakojumam pa vidu ir perforēta dalījuma līnija, lai blisteriepakojumu varētu sadalīt dienas devā pa 5 tabletēm.

Vairāku kastīšu iepakojums satur 140 apvalkotās tabletes (2 iepakojumi pa 70 tabletēm).

Tyverb/aromatāzes inhibitora kombinācijas devas

Katrs Tyverb iepakojums satur 84 apvalkotās tabletes, pa 12 tabletēm katrā folijas blisteriepakojumā (poliamīds/alumīnijs/polivinilhlorīds/alumīnijs). Katram folijas iepakojumam pa vidu ir perforēta dalījuma līnija, lai blisteriepakojumu varētu sadalīt dienas devā pa 6 tabletēm.

Pudeles

Tyverb ir pieejams arī augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelēs ar bērniem neatveramu vāciņu; pudele satur 70, 84, 105 vai 140 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/440/001-007

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2008. gada 10. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 19. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Vācija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (ATSEVIŠKS 14 DIENU IEPAKOJUMS)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tyverb 250 mg apvalkotās tabletes
lapatinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur lapatiniba ditozilāta monohidrātu, kas atbilst 250 mg lapatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

70 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

tyverb 250 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (28 DIENU VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMS)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tyverb 250 mg apvalkotās tabletes
lapatinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur lapatiniba ditozilāta monohidrātu, kas atbilst 250 mg lapatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

140 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojums: 140 apvalkotās tabletes (2 iepakojumi pa 70 tabletēm).

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/440/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

tyverb 250 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (14 DIENU IEPAKOJUMS, 28 DIENU VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA DAĻA bez blue box)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tyverb 250 mg apvalkotās tabletes
lapatinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur lapatiniba dītozilāta monohidrātu, kas atbilst 250 mg lapatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

70 apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/440/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

tyverb 250 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tyverb 250 mg tabletes
lapatinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE UN PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tyverb 250 mg apvalkotās tabletes
lapatinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur lapatiniba ditozilāta monohidrātu, kas atbilst 250 mg lapatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

70 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes
105 apvalkotās tabletes
140 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

tyverb 250 mg [tikai kastītei]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

[tikai kastītei]

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

[tikai kastītei]

PC
SN
NN

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Tyverb 250 mg apvalkotās tabletes *lapatinibum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Tyverb un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tyverb lietošanas
3. Kā lietot Tyverb
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tyverb
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Tyverb un kādam nolūkam to lieto

Tyverb tiek lietots dažu krūts vēža veidu (*kad novēro HER2 pārmērīgu ekspresiju*) ārstēšanai, ja slimība ir izplatījusies ārpus sākotnējā audzēja vai uz citiem orgāniem (*progresējošs vai metastātisks krūts vēzis*). Tās var palēnināt vai apstādināt vēža šūnu augšanu, vai arī tās iznīcināt.

Tyverb paraksta lietošanai kombinācijā ar citām pretvēža zālēm.

Kombinācijā ar kapecitabīnu Tyverb paraksta pacientēm, kuras iepriekš saņēmušas terapiju progresējoša vai metastātiska krūts vēža ārstēšanai. Šādā iepriekšējā terapijai metastātiska krūts vēža ārstēšanā bija jābūt ietvertam trastuzumabam.

Kombinācijā ar trastuzumabu Tyverb paraksta pacientēm, kurām ir hormonu receptoru negatīvs metastātisks krūts vēzis un iepriekš ir veikta cita terapija progresējoša vai metastātiska krūts vēža ārstēšanai.

Kombinācijā ar aromatāzes inhibitoru Tyverb paraksta pacientēm ar hormonjutīgu metastātisku krūts vēzi (krūts vēzis, kura augšana lielākā mērā iespējama hormonu klātbūtnē), kurām pašlaik nav paredzēta ķīmijterapija.

Informācija par šīm zālēm ir aprakstīta atsevišķās lietošanas instrukcijās. **Lūdziet savam ārstam**, lai viņš sniedz Jums informāciju par šīm pārējām zālēm.

2. Kas Jums jāzina pirms Tyverb lietošanas

Nelietojiet Tyverb šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret lapatinību vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Īpaša piesardzība, lietojot Tyverb, nepieciešama šādos gadījumos

Pirms terapijas ar Tyverb un tās laikā **Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai pārbaudītu, vai Jūsu sirds darbojas normāli.**

Pirms Tyverb lietošanas **pastāstiet ārstam, ja Jums ir kādas sirds slimības.**

Pirms sākat lietot Tyverb, Jūsu ārstam ir jāzina arī:

- ja Jums ir plaušu slimība;
- ja Jums ir plaušu iekaisums;
- ja Jums ir kādi **aknu darbības traucējumi**;
- ja Jums ir kādi **nieru darbības traucējumi**;
- ja Jums ir caureja (skatīt 4. punktu).

Pirms terapijas ar Tyverb un tās laikā **Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai pārbaudītu, vai Jūsu aknas darbojas normāli.**

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir kādi no šiem traucējumiem.

Smagas ādas reakcijas

Lietojot Tyverb, ir novērotas smagas ādas reakcijas. Iespējamie simptomi ir izsitumi uz ādas, čulgas un ādas lobīšanās. Ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem, pēc iespējas ātrāk pastāstiet to ārstam.

Citas zāles un Tyverb

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tai skaitā augu izcelsmes zāles un citas zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Ir īpaši svarīgi, lai Jūs pastāstītu savam ārstam, ja lietojat vai nesen esat lietojusi kādas no šādām zālēm. Dažas zāles var ietekmēt Tyverb iedarbību, vai arī Tyverb var ietekmēt citu zāļu darbību. Pie šīm zālēm pieder daži līdzekļi no šādām grupām:

- divšķautņu asinszāle — auga ekstrakts, ko izmanto **depresijas** ārstēšanai;
- eritromicīns, ketokonazols, itrakonazols, posakonazols, vorikonazols, rifabutīns, rifampicīns, telitromicīns - zāles **infekcijas** ārstēšanai;
- ciklosporīns – zāles **imūnās sistēmas darbības nomākšanai**, piemēram, pēc orgāna transplantācijas;
- ritonavīrs, sahinavīrs – zāles **HIV** ārstēšanai;
- fenitoīns, karbamazepīns – zāles **krampju** ārstēšanai;
- cisaprīds – zāles dažu **gremošanas traucējumu** ārstēšanai;
- pimozijs – zāles dažu **garīgās veselības traucējumu** ārstēšanai;
- hinidīns, digoksīns – zāles dažu **sirdsdarbības traucējumu** ārstēšanai;
- repaglinīds – zāles **cukura diabēta** ārstēšanai;
- verapamils – zāles **paaugstināta asinsspiediena** vai **sirdsdarbības traucējumu** (*stenokardijas*) ārstēšanai;
- nefazodons – zāles **depresijas** ārstēšanai;
- topotekāns, paklitaksels, irinotekāns, docetaksels – zāles dažu **vēža** veidu ārstēšanai;
- rosuvastatīns – zāles **paaugstināta holesterīna līmeņa** mazināšanai;
- zāles, kas mazina skābumu kuņģī, — lieto **kuņģa čūlas** vai **gremošanas traucējumu** ārstēšanai.

Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat vai nesen esat lietojusi kādas no šīm zālēm.

Ārsts pārskatīs zāles, kuras pašlaik lietojat, lai pārliecinātos, ka Jūs nelietojat kādas zāles, kuras nedrīkst lietot kopā ar Tyverb. Ārsts Jums ieteiks alternatīvus līdzekļus, ja tādi ir pieejami.

Tyverb kopā ar uzturu un dzērienu

Tyverb lietošanas laikā nedrīkst dzert greipfrūtu sulu. Tā var ietekmēt šo zāļu iedarbību.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Tyverb iedarbība grūtniecības laikā nav zināma. Jūs nedrīkstat lietot Tyverb, ja Jums ir grūtniecība, izņemot gadījumus, kad ārsts to īpaši ieteicis.

- Pastāstiet savam ārstam, ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību.
- **Izmantojiet drošu pretapaugļošanas metodi**, lai izvairītos no grūtniecības Tyverb lietošanas laikā un vismaz 5 dienas pēc pēdējās devas.
- **Pastāstiet savam ārstam, ja Jums iestājas grūtniecība** Tyverb lietošanas laikā.

Nav zināms, vai Tyverb izdalās mātes pienā. Tyverb lietošanas laikā un vismaz 5 dienas pēc pēdējās devas nebarojiet bērnu ar krūti.

- **Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs barojat bērnu ar krūti** vai plānojat to darīt.

Ja neesat droša, pirms Tyverb lietošanas **vaicāriet ārstam vai farmaceitam**.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Jums jāuzņemas atbildība par lēmumu, vai spējat vadīt transportlīdzekli un veikt citas darbības, kurām nepieciešamas pastiprinātas koncentrēšanās spējas. Iespējamās Tyverb blakusparādības var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Šī ietekme ir aprakstīta 4. punktā „Iespējamās blakusparādības”.

Tyverb satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Tyverb

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Lēmumu par atbilstošu Tyverb devu pieņems Jūsu ārsts atkarībā no ārstējamā krūts vēža veida.

Ja Tyverb Jums parakstīts **kombinācijā ar kapecitabīnu**, parastā deva ir **5 Tyverb tabletes dienā** vienreizējas devas veidā.

Ja Tyverb Jums parakstīts **kombinācijā ar trastuzumabu**, parastā deva ir **4 Tyverb tabletes dienā** vienreizējas devas veidā.

Ja Tyverb Jums parakstīts **kombinācijā ar aromatāzes inhibitoru**, parastā deva ir **6 Tyverb tabletes dienā** vienreizējas devas veidā.

Parakstītā deva jālieto katru dienu tik ilgi, cik noteicis ārsts.

Ārsts sniegs Jums ieteikumus par citu pretvēža zāļu devu un lietošanas veidu.

Tablešu lietošana

- **Norijiet tabletes nesasmalcinātā veidā, uzdzerot ūdeni**, vienu pēc otras katru dienu vienā laikā.
- **Tyverb jālieto vismaz vienu stundu pirms vai vismaz vienu stundu pēc maltītes.** Tyverb katru dienu jālieto noteiktā laikā attiecībā pret pārtikas lietošanu, piemēram, Jūs varat vienmēr lietot tableti stundu pirms brokastīm.

Tyverb lietošanas laikā

- Atkarībā no blakusparādībām, kādas Jums rodas, ārsts var Jums ieteikt mazināt devu vai uz laiku pārtraukt ārstēšanu.
- Ārsts veiks izmeklējumus, lai pārbaudītu Jūsu sirds un aknu darbību pirms ārstēšanas ar Tyverb un ārstēšanas laikā.

Ja esat lietojusi Tyverb vairāk nekā noteikts

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu. Ja iespējams, parādiet viņiem zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsusi lietot Tyverb

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Lietojiet nākamo devu iepļānotajā laikā.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Smaga alerģiska reakcija ir reta blakusparādība (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem) un var attīstīties strauji.

Simptomi var būt:

- ādas izsitumi (tai skaitā niezoši, virs ādas pacelti izsitumi),
- neparasti sāpoša vai apgrūtināta elpošana,
- acu plakstiņu, lūpu vai mēles pietūkums,
- muskuļu vai locītavu sāpes,
- kolapss vai ģībonis.

Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem. Tabletes vairs nelietojiet.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- caureja (kas var Jums izraisīt šķidruma zudumu organismā un vēl smagākus sarežģījumus). **Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas caurejas pirmās pazīmes (šķidra vēdera izeja), jo ir svarīgi nekavējoties uzsākt ārstēšanu. Turklāt nekavējoties informējiet ārstu, ja caureja pastiprinās. 4. punkta beigās ir vairāk ieteikumu par to, kā mazināt caurejas rašanās risku;**
- izsitumi, sausa āda, nieze. **Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas izsitumi. 4. punkta beigās ir vairāk ieteikumu par to, kā mazināt izsitumu risku.**

Citas ļoti biežas blakusparādības:

- ēstgribas zudums,
- slikta dūša,
- vemšana,
- izsitumi,
- nogurums, vājums,
- gremošanas traucējumi,
- aizcietējums,
- sūrstēšana mutē/čūlas mutes dobumā,
- vēdersāpes,
- miega traucējumi,
- muguras sāpes,
- sāpes plaukstās un pēdās,
- sāpes locītavās vai mugurā,
- ādas reakcija plaukstu delnas virsmā vai pēdu apakšpusē (ietver tirpšanu, nejutību, sāpes, pietūkumu vai apsārtumu),
- klepus, elpas trūkums,
- galvassāpes,
- asiņošana no deguna,
- karstuma viļņi,
- neparasta pilnīga vai daļēja matu izkrišana.

Pastāstiet ārstam, ja kāda no šīm blakusparādībām kļūst smaga vai traucējoša.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- ietekme uz Jūsu sirdsdarbību.

Vairumā gadījumu ietekmei uz Jūsu sirdi nebūs nekādu simptomu. Ja tomēr izjutīsiet simptomus, kas saistīti ar šo blakusparādību, visticamāk, tā būs neregulāra sirdsdarbība un elpas trūkums;

- aknu darbības traucējumi, kas var izraisīt niezi, acu ābolu vai ādas dzeltenīgu nokrāsu (dzelti), vai tumšu urīnu, vai sāpes vai diskomfortu labajā paribē;
- nagu bojājumi, piemēram, sāpīga ienadžu infekcija un pietūkums;
- ādas plaisāšana (dziļas plaisas ādā vai sasprēgājusi āda).

Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- ārstēšanas ierosināts plaušu iekaisums, kas var izraisīt elpas trūkumu vai klepu.
Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem.

Citas retākas blakusparādības var būt:

- asins analīžu rezultāti, kas liecina par aknu darbības pārmaiņām (parasti vieglām un pārejošām).

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- smagas alerģiskas reakcijas (*skatīt 4.punkta sākumu*).

Dažu blakusparādību biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- neregulāra sirdsdarbība (izmaiņas sirds elektriskajā aktivitātē);
- smagas ādas reakcijas, kas var ietvert: izsitumus, apsārtušu ādu, čūlas uz lūpām, acīm vai mutē, ādas lobīšanos, drudzi vai jebkādu šo simptomu kombināciju;
- plaušu arteriālā hipertensija (paaugstināts asinsspiediens plaušu artērijās (asinsvados)).

Ja Jums rodas citas blakusparādības

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jums rodas kādas blakusparādības, kas nav minētas šajā lietošanas instrukcijā.

Caurejas un izsitumu riska mazināšana

Tyverb var izraisīt stipru caureju.

Ja Tyverb lietošanas laikā Jums ir caureja:

- dzeriet daudz šķidruma (8–10 glāzes dienā), piemēram, ūdeni, sporta dzērienus vai citus šķidrumus ar zemu uzturvērtību;
- treknu vai pikantu ēdienu vietā lietojiet uzturā produktus ar zemu tauku un augstu olbaltumvielu saturu;
- svaigu dārzeņu vietā lietojiet uzturā termiski apstrādātus dārzeņus, augļus pirms lietošanas nomizojiet;
- izvairieties no piena un piena produktu (tai skaitā saldējuma) lietošanas;
- izvairieties no augu valsts uztura bagātinātāju (daži no tiem var izraisīt caureju) lietošanas.

Informējiet ārstu, ja caureja Jums nepāriet.

Tyverb var izraisīt izsitumus.

Pirms ārstēšanas un tās laikā ārsts pārbaudīs Jūsu ādas stāvokli.

Lai koptu jutīgu ādu:

- mazgājiet to ar ziepes nesaturošu tīrīšanas līdzekli;
- lietojiet hipoalerģiskus kosmētikas līdzekļus bez smaržvielām;
- lietojiet saules aizsarglīdzekļus (saules aizsargfaktors [SPF] 30 vai lielāks).

Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas izsitumi.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Tyverb

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera vai pudeles un kastītes.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tyverb satur

- Tyverb aktīvā viela ir lapatinibs. Katra apvalkotā tablete satur lapatiniba ditozilāta monohidrātu, kas atbilst 250 mg lapatiniba.
- Citas sastāvdaļas ir: mikrokristāliskā celuloze, povidons (K30), nātrija cietes glikolāts (A tipa), magnija stearāts, hipromeloze, titāna dioksīds (E171), makrogols (400), polisorbāts 80, dzeltenais dzelzs oksīds (E172) un sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Tyverb ārējais izskats un iepakojums

Tyverb apvalkotās tabletes ir ovālas, abpusēji izliektas, dzeltenas apvalkotas tabletes, uz kuru vienas virsmas ir uzraksts 'GS XJG'.

Tyverb ir pieejams blisteriepakojumos vai pudelēs.

Blisteriepakojumi

Katrs Tyverb iepakojums satur 70 vai 84 tabletes alumīnija folijas blisteros pa 10 vai 12 tabletēm katrā blisterī. Katram folijas iepakojumam pa vidu ir perforēta dalījuma līnija, un to var sadalīt divos blisteros pa 5 vai 6 tabletēm atkarībā no iepakojuma lieluma.

Tyverb pieejams arī vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 140 tabletes un ir veidots no 2 iepakojumiem, kas katrs satur 70 tabletes.

Pudeles

Tyverb ir pieejams arī plastmasas pudelēs pa 70, 84, 105 vai 140 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Vācija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel.: +371 67 887 070

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.