

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tyverb 250 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat lapatinibditosylaatomonohydraat, overeenkomend met 250 mg lapatinib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet (tablet)

Tyverb filmomhulde tabletten zijn ovale, biconvexe, gele filmomhulde tabletten aan één zijde gemarkeerd met 'GS XJG'.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Tyverb is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met borstkanker waarbij de tumor een overexpressie van HER2 (ErbB2) vertoont:

- in combinatie met capecitabine voor patiënten met gevorderde of gemetastaseerde ziekte met progressie na eerdere behandeling met een antracycline en taxane bevattend behandelregime en behandeling met trastuzumab voor gemetastaseerde ziekte (zie rubriek 5.1)
- in combinatie met trastuzumab voor patiënten met hormoonreceptor-negatieve gemetastaseerde ziekte met progressie na eerdere behandeling met trastuzumab in combinatie met chemotherapie (zie rubriek 5.1)
- in combinatie met een aromatase remmer voor postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptor-positieve gemetastaseerde ziekte, die op dit moment niet in aanmerking komen voor chemotherapie. De patiënten in de registratieonderzoeken waren niet eerder behandeld met trastuzumab of een aromataseremmer (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid van deze combinatie ten opzichte van trastuzumab in combinatie met een aromataseremmer in deze patiëntengroep

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling met Tyverb dient uitsluitend te worden gestart door een arts die ervaring heeft met de toediening van cytostatica.

Tumoren die een overexpressie van HER2 (ErbB2) vertonen, worden gedefinieerd via IHC3+, of IHC2+ met gen-amplificatie of door gen-amplificatie alleen. HER2 status dient te worden vastgesteld met accurate en gevalideerde methoden.

## Dosering

### Tyverb/capecitabine combinatiedosering

De aanbevolen dosering Tyverb is 1250 mg (dit zijn vijf tabletten) eenmaal daags.

De aanbevolen dosering capecitabine is 2000 mg/m<sup>2</sup>/dag ingenomen in twee doseringen met een interval van 12 uur op dagen 1-14 in een kuur van 21 dagen (zie rubriek 5.1). Capecitabine dient te worden ingenomen met voedsel of binnen 30 minuten na de maaltijd. Raadpleeg de volledige productinformatie van capecitabine.

### Tyverb/trastuzumab combinatiedosering

De aanbevolen dosering Tyverb is 1000 mg (dit zijn vier tabletten) eenmaal daags continu.

De aanbevolen dosering trastuzumab is 4 mg/kg toegediend als een intraveneuze oplaaddosis, gevolgd door 2 mg/kg intraveneus per week (zie rubriek 5.1). Raadpleeg de volledige voorschrijfinformatie van trastuzumab.

### Tyverb/aromataseremmer combinatiedosering

De aanbevolen dosering van Tyverb is 1500 mg (dit zijn zes tabletten) eenmaal daags.

Raadpleeg de volledige productinformatie van de te gebruiken aromataseremmer voor volledige doseringsaanbevelingen.

### Dosisuitlet en dosisreductie

#### *Cardiale bijwerkingen*

De behandeling met Tyverb moet worden gestaakt bij patiënten met symptomen die in verband kunnen worden gebracht met een verminderde linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) die wordt geclassificeerd als graad 3 of hoger volgens het National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) of wanneer de LVEF is gedaald onder de gebruikelijke ondergrens van de normaalwaarden (zie rubriek 4.4). De toediening van Tyverb mag weer worden gestart in een gereduceerde dosering (750 mg/dag indien gebruikt met trastuzumab, 1000 mg/dag indien gebruikt met capecitabine; 1250 mg/dag indien gebruikt met een aromataseremmer) na een periode van minimaal twee weken indien de LVEF tot de normaalwaarde is hersteld en de patiënt symptoomvrij is.

#### *Interstitiële longziekte / pneumonitis*

De behandeling met Tyverb dient gestaakt te worden bij patiënten die symptomen in de longen ervaren die vallen in de categorie NCI CTCAE-graad 3 of hoger (zie rubriek 4.4).

#### *Diarree*

Toediening van Tyverb moet tijdelijk worden gestaakt bij patiënten die diarree NCI CTCAE graad 3 hebben, of graad 1 of 2 met complicaties (matige tot ernstige buikkrampen, misselijkheid of braken groter of gelijk aan NCI CTCAE graad 2, afgenomen prestaties, koorts, sepsis, neutropenie, rectale bloedingen of dehydratie) (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Tyverb kan opnieuw worden geïntroduceerd met een lagere dosering (gereduceerd van 1000 mg/dag naar 750 mg/dag, van 1250 mg/dag naar 1000 mg/dag of van 1500 mg/dag naar 1250 mg/dag) wanneer de diarree afneemt naar graad 1 of lager. Tyverb-gebruik dient permanent te worden gestaakt bij patiënten die diarree NCI CTCAE graad 4 hebben.

### *Overige toxiciteiten*

Staken of onderbreken van de dosering van Tyverb kan worden overwogen als de patiënt een toxiciteit ontwikkelt, die volgens de bijwerkingencriteria van het NCI CTCAE, gelijk of ernstiger is dan graad 2. Als de toxiciteit is afgenomen tot graad 1 of lager, kan de dosering met Tyverb weer worden hervat met 1000 mg/dag indien gebruikt met trastuzumab, 1250 mg/dag indien gebruikt met capecitabine, of 1500 mg/dag indien gebruikt met een aromataseremmer. Als de toxiciteit opnieuw optreedt, dient de Tyverb in een lagere dosering (750 mg/dag indien gebruikt met trastuzumab, 1000 mg/dag indien gebruikt met capecitabine; 1250 mg/dag indien gebruikt met een aromataseremmer) hervat te worden.

### *Verminderde nierfunctie*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie wordt aangeraden extra voorzichtig te zijn, aangezien er geen ervaring is met Tyverb in deze patiëntengroep (zie rubriek 5.2).

### *Verminderde leverfunctie*

De behandeling met Tyverb dient gestaakt te worden als de wijzigingen in de leverfunctie ernstig zijn en deze patiënten mogen niet opnieuw met Tyverb behandeld worden (zie rubriek 4.4).

Men dient bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie voorzichtig te zijn met de toediening van Tyverb vanwege een verhoogde spiegel van het geneesmiddel. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over patiënten met een verminderde leverfunctie om een aanbeveling te kunnen doen over dosisaanpassing (zie rubriek 5.2).

### Ouderen

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van Tyverb / capecitabine en Tyverb / trastuzumab bij patiënten van 65 jaar en ouder.

In het fase III klinische onderzoek van Tyverb in combinatie met letrozol was 44% van het totaal aantal patiënten met hormoonreceptorpositieve gemetastaseerde borstkanker 65 jaar of ouder (Intention-To-Treat populatie n=642). Er werd geen verschil gezien in werkzaamheid en veiligheid van de combinatie van Tyverb en letrozol tussen deze patiënten en patiënten jonger dan 65 jaar.

### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Tyverb bij kinderen tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Tyverb is voor oraal gebruik.

De dagelijkse dosering mag niet worden verdeeld over de dag. Tyverb moet ten minste één uur vóór of ten minste één uur na de maaltijd worden ingenomen. Om de variabiliteit bij de individuele patiënt zoveel mogelijk te beperken, moet de toediening van Tyverb worden gestandaardiseerd in relatie tot de consumptie van voedsel, bijvoorbeeld altijd een uur vóór de maaltijd (zie rubrieken 4.5 en 5.2 aangaande Absorptie).

Een gemiste dosering mag niet worden ingehaald en de volgende dosering moet op het normale dagelijkse tijdstip worden ingenomen (zie rubriek 4.9).

De volledige productinformatie van de comedatie moet geraadpleegd worden voor relevante informatie over de dosering, inclusief dosisreducties, contra-indicaties en informatie over de veiligheid.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Uit gegevens is gebleken dat Tyverb in combinatie met chemotherapie minder effectief is dan trastuzumab, als dit wordt gecombineerd met chemotherapie.

#### Cardiale toxiciteit

Lapatinib is in verband gebracht met meldingen van een verminderde linkerventrikel-ejectiefractie [LVEF] (zie rubriek 4.8). Lapatinib is niet geëvalueerd bij patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen. Voorzichtigheid is geboden indien Tyverb wordt toegediend aan patiënten bij wie de functie van het linkerventrikel (waaronder gelijktijdig gebruik met mogelijk cardiotoxische middelen) verminderd kan zijn. Beoordeling van de hartfunctie, waaronder vaststelling van de LVEF dient uitgevoerd te worden bij alle patiënten voordat de behandeling met Tyverb wordt gestart, om ervan verzekerd te zijn dat de patiënt een basis LVEF-waarde heeft die binnen de gebruikelijke normaalwaarden ligt. Tijdens de behandeling met Tyverb dient de LVEF gecontroleerd te worden om er zeker van te zijn dat de LVEF niet afneemt tot een onaanvaardbaar niveau (zie rubriek 4.2). In sommige gevallen kan vermindering van de LVEF ernstig zijn en tot hartfalen leiden. Fatale gevallen zijn gemeld, waarbij de causaliteit met het overlijden onzeker is. In onderzoeken gedaan voor het klinische ontwikkelingsprogramma voor lapatinib werden cardiale bijwerkingen, waaronder LVEF-afnames, gemeld bij ongeveer 1% van de patiënten. Symptomatische LVEF-afnames werden gezien bij ongeveer 0,3% van de patiënten die lapatinib kregen. Echter, wanneer lapatinib gecombineerd werd met trastuzumab in de metastasesetting, was de incidentie van cardiale bijwerkingen, waaronder LVEF-afnames, hoger (7%) versus lapatinib alleen (2%) in het beslissende onderzoek. De aard en de ernst van de cardiale gebeurtenissen die in dit onderzoek werden waargenomen, waren vergelijkbaar met die welke eerder met lapatinib werden waargenomen.

Een concentratieafhankelijke toename van het QTc-interval werd aangetoond in een specifieke placebo-gecontroleerde crossover-studie bij patiënten met gevorderde solide tumoren.

Tyverb dient met voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met aandoeningen die kunnen resulteren in verlenging van het QTc-interval (waaronder hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en congenitaal lange-QT-syndroom), gebruik van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen of omstandigheden die de blootstelling aan lapatinib verhogen zoals het gelijktijdig toedienen van sterke CYP3A4-inhibitoren. Hypokaliëmie en hypomagnesiëmie moeten opgeheven worden voor aanvang van de behandeling. Electrocardiogrammen met QT-metingen moeten worden uitgevoerd voorafgaand aan en een tot twee weken na de start van de behandeling met Tyverb. Wanneer het klinisch geïndiceerd is, bijv. na het starten van een gelijktijdige behandeling die het QT-interval kan beïnvloeden of die een wisselwerking kan hebben met lapatinib, moet een ecg eveneens overwogen worden.

#### Interstitiële longziekte en pneumonitis

Lapatinib is in verband gebracht met meldingen van pulmonale toxiciteit, waaronder interstitiële longziekte en pneumonitis (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen gecontroleerd te worden op symptomen van pulmonale toxiciteit (kortademigheid, hoesten en koorts) en behandeling dient te worden gestaakt bij patiënten die symptomen krijgen van NCI CTCAE graad 3 of hoger. De pulmonale toxiciteit kan ernstig zijn en leiden tot longfalen. Fatale gevallen zijn gemeld, waarbij de causaliteit met het overlijden onzeker is.

## Hepatotoxiciteit

Er zijn tijdens het gebruik van Tyverb meldingen gedaan van hepatotoxiciteit; in zeldzame gevallen kan deze fataal zijn. De hepatotoxiciteit kan enkele dagen tot enkele maanden na de start van de behandeling optreden. Bij de start van de behandeling moeten patiënten worden geïnformeerd over de mogelijkheid van levertoxiciteit. De leverfunctie (transaminasen, bilirubine en alkalische fosfatasen) dient gecontroleerd te worden voordat met de behandeling wordt gestart en daarna maandelijks, of op klinische indicatie. De Tyverb-toediening dient te worden gestaakt als de wijzigingen in de leverfunctie ernstig zijn. De patiënt mag dan niet opnieuw met lapatinib behandeld worden. Patiënten die drager zijn van de HLA-allelen DQA1\*02:01 en DRB1\*07:01 hebben een verhoogd risico op met Tyverb in verband gebrachte hepatotoxiciteit. In een groot, gerandomiseerd klinisch onderzoek met Tyverb als monotherapie (n=1194), was de cumulatieve frequentie van ernstig leverletsel (ALT > 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde, NCI CTCAE graad 3) bij 1 jaar behandeling in totaal 2,8%. De cumulatieve frequentie bij dragers van de allelen DQA1\*02:01 en DRB1\*07:01 was 10,3% en bij niet-dragers 0,5%. Het dragen van het HLA-risico-allel komt vaak voor bij blanke, Aziatische, Afrikaanse en Spaanse populaties, maar minder vaak (1%) bij Japanse populaties.

Voorzichtigheid is geboden als Tyverb wordt voorgeschreven aan patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie en aan patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

## Diarree

Bij de behandeling met Tyverb is diarree, waaronder ernstige diarree, gemeld (zie rubriek 4.8). Diarree kan in potentie levensbedreigend zijn als het samengaat met dehydratie, nierinsufficiëntie, neutropenie en/of een elektrolytenonbalans en fatale gevallen zijn gemeld. Diarree treedt doorgaans aan het begin van de behandeling met Tyverb op, waarbij bijna de helft van de patiënten met diarree deze binnen 6 dagen ontwikkelt. Normaal gesproken duurt de diarree 4-5 dagen. Door Tyverb geïnduceerde diarree is meestal van een lage graad, met ernstige diarree, NCI CTCAE graad 3 of 4, bij respectievelijk < 10% en < 1% van de patiënten. Bij het begin van de behandeling moet de stoelgang van de patiënt en andere symptomen (bijvoorbeeld koorts, krampende pijn, misselijkheid, braken, duizeligheid en dorst) worden vastgesteld om veranderingen gedurende de behandeling te bepalen en patiënten die extra risico lopen op diarree te kunnen identificeren. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om veranderingen in de stoelgang meteen te melden. In potentieel ernstige gevallen van diarree dient meting van de neutrofielen en de lichaamstemperatuur te worden overwogen. Een profylactische behandeling van de diarree met anti-diarreemiddelen is belangrijk. Bij ernstige gevallen van diarree kan het nodig zijn oraal of intraveneus elektrolyten en vocht toe te dienen en antibiotica zoals fluorchinolonen te geven (vooral indien de diarree langer dan 24 uur duurt, er koorts is, of neutropenie graad 3 of 4) naast het onderbreken of staken van de behandeling met Tyverb (zie rubriek 4.2 – dosisuitstel en dosisreductie – diarree).

## Ernstige cutane reacties

Ernstige cutane reacties zijn waargenomen bij de behandeling met Tyverb. Indien erythema multiforme of levensbedreigende reacties zoals Stevens-Johnsonsyndroom, of toxische epidermale necrolyse (een progressieve huiduitslag, vaak met blaren of mucosale laesies) worden vermoed, dan moet de behandeling met Tyverb worden gestaakt.

## Gelijktijdig gebruik van remmers of inductoren van CYP3A4

Gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inductoren dient te worden vermeden vanwege het risico op een verminderde lapatinib-spiegel (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers dient te worden vermeden vanwege het risico op verhoogde Tyverb-spiegel (zie rubriek 4.5).

Tijdens de behandeling met Tyverb dient het drinken van grapefruitsap te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Toediening van lapatinib samen met oraal ingenomen geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte die substraten zijn van CYP3A4 en/of CYP2C8 dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Toediening van lapatinib samen met stoffen die de pH in de maag verhogen dient te worden vermeden, omdat de oplosbaarheid en absorptie van lapatinib kan afnemen (zie rubriek 4.5).

#### Tyverb bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Effecten van andere geneesmiddelen op lapatinib

Lapatinib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A (zie rubriek 5.2).

Bij gezonde vrijwilligers die gedurende zeven dagen tweemaal daags 200 mg ketoconazol, een sterke CYP3A4-remmer, kregen toegediend, vertoonde de systemische blootstelling aan lapatinib (100 mg per dag) een ongeveer 3,6-voudige toename terwijl de halfwaardetijd een 1,7-voudige toename liet zien. Gelijktijdige toediening van Tyverb met sterke CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld ritonavir, saquinavir, telitromycine, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodon) dient te worden vermeden. Gelijktijdige toediening van Tyverb met geringe CYP3A4-remmers dient voorzichtig te gebeuren en de klinische bijwerkingen dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden.

Bij gezonde vrijwilligers die gedurende drie dagen tweemaal daags 100 mg carbamazepine, een CYP3A4-inductor, en gedurende 17 dagen 200 mg carbamazepine tweemaal daags kregen toegediend, nam de systemische blootstelling van lapatinib met ongeveer 72% af. Gelijktijdige toediening van Tyverb met bekende CYP3A4-inductoren (bijvoorbeeld rifampicine, rifabutin, carbamazepine, fenytoïne of Hypericum perforatum [Sint-janskruid]) dient te worden vermeden.

Lapatinib is een substraat voor de transporteiwitten Pgp en BCRP. Remmers (ketoconazol, itraconazol, kinidine, verapamil, ciclosporine en erytromycine) en inductoren (rifampicine en Sint-janskruid) van deze eiwitten kunnen de blootstelling en/of de distributie van lapatinib veranderen (zie rubriek 5.2).

De oplosbaarheid van lapatinib is pH-afhankelijk. Toediening van lapatinib samen met stoffen die de pH in de maag verhogen dient te worden vermeden, omdat de oplosbaarheid en de absorptie van lapatinib kunnen afnemen.

#### Effecten van lapatinib op andere geneesmiddelen

*In vitro* remt lapatinib CYP3A4 in klinisch relevante concentraties. Gelijktijdige toediening van Tyverb met oraal ingenomen midazolam resulteerde in een toename met ongeveer 45% van de AUC van midazolam. Er was geen klinisch relevante toename in de AUC na intraveneuze toediening van midazolam. Gelijktijdige toediening van Tyverb met oraal toegediende geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte die substraten zijn van CYP3A4 (bijvoorbeeld cisapride, pimozide en kinidine) dient te worden vermeden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

*In vitro* remt lapatinib in klinisch relevante concentraties CYP2C8. Gelijktijdige toediening van Tyverb met geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte die substraten zijn van CYP2C8 (bijvoorbeeld repaglinide) dient te worden vermeden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Gelijktijdige toediening van lapatinib met intraveneus toegediend paclitaxel veroorzaakte een verhoging van de paclitaxelblootstelling met 23% door de remming door lapatinib van CYP2C8 en/of Pgp. Een toename in het optreden en de ernst van diarree en neutropenie is in klinische onderzoeken waargenomen met deze combinatie. Voorzichtigheid is geboden als lapatinib gelijktijdig wordt toegediend met paclitaxel.

Gelijktijdige toediening van lapatinib met intraveneus toegediend docetaxel had geen significante invloed op de AUC of  $C_{max}$  van een van beide actieve bestanddelen. Er trad wel vaker docetaxel-geïnduceerde neutropenie op.

Gelijktijdige toediening van Tyverb met irinotecan (indien toegediend als onderdeel van het FOLFIRI-behandelschema) resulteerde in een toename van ongeveer 40% in de AUC van SN-38, de actieve metaboliet van irinotecan. Het exacte mechanisme achter deze interactie is onbekend, maar er wordt aangenomen dat het voortkomt uit de remming van een of meer transporteiwitten door Tyverb. Er moet nauwkeurig op bijwerkingen gecontroleerd worden indien lapatinib gelijktijdig wordt toegediend met irinotecan, en een dosisreductie van irinotecan kan overwogen worden.

Lapatinib remt het transporteiwit Pgp *in vitro* bij klinisch relevante concentraties. Coadministratie van lapatinib met oraal toegediende digoxine resulteerde in een ongeveer 80% toename van de AUC van digoxine. Let op als lapatinib wordt toegediend samen met geneesmiddelen met een smalle therapeutische bandbreedte, die substraten van Pgp zijn. Een verlaging van de dosering van het Pgp substraat moet worden overwogen.

Lapatinib remt de transporteiwitten BCRP en OATP1B1 *in vitro*. De klinische relevantie van dit effect is nog niet vastgesteld. Er kan niet worden uitgesloten dat lapatinib effect zal hebben op de farmacokinetiek van BCRP-substraten (bijvoorbeeld topotecan) en OATP1B1-substraten (bijvoorbeeld rosuvastatine) (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdige toediening van Tyverb met capecitabine, letrozol of trastuzumab leidde niet tot een verandering van betekenis van de farmacokinetische eigenschappen van deze geneesmiddelen (of de metabolieten van capecitabine) of van Tyverb.

#### Interacties met voedsel en drank

De biobeschikbaarheid van lapatinib wordt door voedsel tot ongeveer viervoudig vergroot; de factor wordt medebepaald door het vetgehalte van de maaltijd. Bovendien is de biologische beschikbaarheid, afhankelijk van het soort voedsel, ongeveer 2 tot 3 maal hoger als lapatinib 1 uur na voedsel wordt ingenomen ten opzichte van inname 1 uur voor de eerste maaltijd van de dag (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Grapefruitsap kan CYP3A4 remmen in de darmwand en de biologische beschikbaarheid van Tyverb verhogen en dient daarom vermeden te worden tijdens de behandeling met Tyverb.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet aangeraden worden effectieve anticonceptie te gebruiken en niet zwanger te worden tijdens de behandeling met Tyverb en gedurende ten minste 5 dagen na de laatste dosis.



## Zwangerschap

Er zijn niet voldoende gegevens bekend over het gebruik van Tyverb bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft reproductiviteitstoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor mensen is niet bekend.

Tyverb dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij dit duidelijk noodzakelijk is.

## Borstvoeding

Er is nog niet vastgesteld of Tyverb veilig kan worden gebruikt tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven. Er is niet bekend of lapatinib in humane moedermelk wordt uitgescheiden. Bij ratten werd groeiachterstand waargenomen bij jongen die via moedermelk blootgesteld waren aan lapatinib. Vrouwen dienen het geven van borstvoeding te staken tijdens de behandeling met Tyverb en gedurende ten minste 5 dagen na de laatste dosis.

## Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Tyverb bij vrouwen die zwanger kunnen worden.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Tyverb heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Een schadelijk effect op dergelijke activiteiten kan niet worden voorspeld uit de farmacologie van lapatinib. De klinische status van de patiënt en het veiligheidsprofiel van lapatinib dienen meegewogen te worden als moet worden vastgesteld of de patiënt in staat is taken uit te voeren die beoordelingsvermogen vergen of die motorische of cognitieve vaardigheden vereisen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### *Samenvatting van het veiligheidsprofiel*

De veiligheid van lapatinib is geëvalueerd als monotherapie of in combinatie met andere chemotherapieregimes voor diverse typen kanker bij meer dan 20.000 patiënten, waaronder 198 patiënten die lapatinib in combinatie met capecitabine kregen toegediend, 149 patiënten die lapatinib in combinatie met trastuzumab kregen toegediend en 654 patiënten die lapatinib in combinatie met letrozol kregen toegediend (zie rubriek 5.1).

De meest vaak voorkomende bijwerkingen (> 25%) tijdens de behandeling met lapatinib waren van gastroïntestinale aard (zoals diarree, misselijkheid en braken) en uitslag. Palmoplantaire erythrodysesthesie (PPE) komt ook vaak voor (> 25%) wanneer lapatinib samen met capecitabine wordt toegediend. De incidentie van PPE was vergelijkbaar tussen de lapatinib plus capecitabine behandelarm en in de behandelarm die alleen capecitabine kreeg. Diarree was de meest voorkomende bijwerking leidend tot het staken van de behandeling indien lapatinib was toegediend in combinatie met capecitabine of met letrozol.

Er werden geen additionele bijwerkingen gemeld die werden geassocieerd met gebruik van lapatinib in combinatie met trastuzumab. Er was een toename in de incidentie van cardiale toxiciteit, maar deze bijwerkingen waren qua aard en ernst vergelijkbaar met de bijwerkingen die werden gemeld bij het klinisch programma van lapatinib (zie rubriek 4.4 – cardiale toxiciteit).

Deze gegevens zijn gebaseerd op blootstelling aan deze combinatie bij 149 patiënten in het hoofdonderzoek.

## Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn causaal geassocieerd met lapatinib monotherapie, of met lapatinib in combinatie met capecitabine, trastuzumab of letrozol.

Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Zelden	overgevoeligheidsreacties waaronder anafylaxie (zie rubriek 4.3)
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zeer vaak	anorexia
<b>Psychische stoornissen</b>	
Zeer vaak	insomnia *
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	hoofdpijn <sup>†</sup>
Vaak	hoofdpijn*
<b>Hartaandoeningen</b>	
Vaak	afname van de linkerventrikel-ejectiefractie (zie rubriek 4.2, dosisreductie – hartproblemen en rubriek 4.4)
Niet bekend	ventriculaire aritmie/torsade de pointes, electrocardiogram QT verlengd**
<b>Vaataandoeningen</b>	
Zeer vaak	opvliegers <sup>†</sup>
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Zeer vaak	epistaxis <sup>†</sup> , hoesten <sup>†</sup> , dyspneu <sup>†</sup>
Soms	interstitiële longziekte / pneumonitis
Niet bekend	pulmonale arteriële hypertensie**.
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	diarree, die kan leiden tot dehydratie (zie rubriek 4.2 – dosisuitstel en dosisreductie – andere toxiciteiten en rubriek 4.4), misselijkheid, braken, dyspepsie*, stomatitis*, constipatie*, buikpijn*.
Vaak	constipatie <sup>†</sup>
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Vaak	hyperbilirubinemie, hepatotoxiciteit (zie rubriek 4.4)
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer vaak	rash (waaronder acneïforme dermatitis) (zie rubriek 4.2 – dosisuitstel en dosisreductie – andere toxiciteiten), droge huid* <sup>†</sup> , palmoplantair erythrodysesthesie*, alopecia <sup>†</sup> , pruritus
Vaak	nagelafwijkingen waaronder paronychia, huidkloven
Niet bekend	ernstige cutane reacties, met inbegrip van Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN)**
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	pijn in de ledematen* <sup>†</sup> , pijn in de rug* <sup>†</sup> , arthralgia <sup>†</sup>
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak	vermoeidheid, mucosale ontsteking*, asthenie <sup>†</sup>

\*Deze bijwerkingen zijn waargenomen bij behandeling met lapatinib in combinatie met capecitabine

<sup>†</sup> Deze bijwerkingen zijn waargenomen bij behandeling met lapatinib in combinatie met letrozol

\*\*Bijwerkingen uit spontane meldingen en uit de literatuur

## Beschrijving van enkele bijwerkingen

### Afgenomen linkerventrikel-ejectiefractie en QTc-interval prolongatie

Afname in de linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) is gemeld bij ongeveer 1% van de patiënten die lapatinib gebruikten. In meer dan 70% van de gevallen verliep dit asymptomatisch. De verminderde LVEF-waarden herstelden of verbeterden in meer dan 70% van de gevallen. Bij ongeveer 60% hiervan na staken van de behandeling met lapatinib en bij ongeveer 40% van de gevallen wanneer behandeling met lapatinib werd voortgezet. Bij ongeveer 0,3% van de patiënten die lapatinib als monotherapie gebruikten of in combinatie met andere anti-kankermiddelen, ging de afname van de LVEF gepaard met klinische symptomen. Deze bijwerkingen waren onder meer dyspneu, hartfalen en hartkloppingen. In het algemeen herstelde 58% van de patiënten met deze symptomen. Afname van de LVEF werd gemeld bij 2,5% van de patiënten, die lapatinib in combinatie met capecitabine gebruikten. In vergelijking hiermee werd dit gemeld bij 1,0% van de patiënten die alleen capecitabine gebruikten. Afname in de LVEF werd gemeld bij 3,1% van de patiënten die Tyverb kregen in combinatie met letrozol, vergeleken met 1,3% van de patiënten die letrozol en placebo hebben gekregen. LVEF-afname werd gemeld bij 6,7% van de patiënten die lapatinib kregen in combinatie met trastuzumab, in vergelijking met 2,1% van de patiënten die enkel lapatinib kregen.

Een concentratieafhankelijke toename in QTcF (maximale gemiddelde  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  8,75 ms; 90% BI 4,08, 13,42) werd waargenomen in een specifieke QT-studie bij patiënten met gevorderde solide tumoren (zie rubriek 4.4).

### Diarree

Diarree kwam voor bij ongeveer 65% van de patiënten die Tyverb in combinatie met capecitabine kregen, bij 64% van de patiënten die lapatinib in combinatie met letrozol kregen en bij 62% van de patiënten die lapatinib in combinatie met trastuzumab kregen. In de meeste gevallen ging het om diarree graad 1 of 2 en was het niet nodig om de behandeling met lapatinib te staken. De diarree reageerde goed op profylactische behandeling (zie rubriek 4.4). Echter, er zijn een paar gevallen van acuut nierfalen gemeld als complicatie van ernstige dehydratie vanwege diarree.

### Rash

Rash kwam voor bij ongeveer 28% van de patiënten die Tyverb in combinatie met capecitabine kregen, bij 45% van de patiënten die Tyverb in combinatie met letrozol kregen en bij 23% van de patiënten die lapatinib in combinatie met trastuzumab kregen. De ernst van de uitslag was over het algemeen van een lage gradatie en leidde niet tot het staken van de behandeling met lapatinib. Artsen wordt geadviseerd om een huidonderzoek uit te voeren vóór de behandeling en regelmatig tijdens de behandeling. Patiënten die huidreacties ontwikkelen, moet worden geadviseerd om zonlicht te mijden en zich in te smeren met breed spectrum zonnemelk met beschermingsfactor 30 of meer (SPF  $\geq$  30). Wanneer een huidreactie optreedt moet een algeheel lichamenlijk onderzoek worden uitgevoerd bij elk bezoek, tot een maand na het verdwijnen van de huidreacties. Patiënten met uitgebreide of aanhoudende huidreacties moeten doorverwezen worden naar een dermatoloog.

### Hepatotoxiciteit

Het risico van door lapatinib veroorzaakte hepatotoxiciteit werd in verband gebracht met het dragerschap van de HLA-allelen DQA1\*02:01 en DRB1\*07:01 (zie rubriek 4.4).

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

Er is geen specifiek tegengif voor de remming van EGFR (ErbB1) en/of HER2 (ErbB2) gemedieerde fosforylering van de tyrosinekinase. De maximale orale dosering lapatinib die in klinische studies is toegediend, is 1800 mg eenmaal daags.

Asymptomatische en symptomatische gevallen van overdosering zijn gemeld bij patiënten die met Tyverb zijn behandeld. Bij patiënten die maximaal 5000 mg lapatinib hadden ingenomen, waren de symptomen die zijn waargenomen onder meer voor lapatinib bekende bijwerkingen (*zie rubriek 4.8*) en in sommige gevallen pijn aan de hoofdhuid en/of slijmvliesontsteking. In een enkel geval nam een patiënt 9000 mg Tyverb in, waarna sinustachycardie (met een verder normaal ecg) werd gemeld.

Lapatinib wordt niet significant via de nieren uitgescheiden en wordt sterk gebonden aan plasma-eiwitten. Het is daarom niet te verwachten dat hemodialyse effectief zal zijn om de eliminatie van lapatinib te versnellen.

Verdere behandeling moet op klinische geleide gebeuren of, indien beschikbaar, zoals wordt aanbevolen door het nationale vergiftigingeninformatiecentrum.

## 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2) tyrosinekinaseremmers, ATC-code: L01EH01

#### Werkingsmechanisme

Lapatinib, een 4-anilinoquinazoline, is een remmer van het intracellulaire tyrosinekinasedomein van zowel EGFR- (ErbB1) als HER2- (ErbB2) receptoren (geschatte  $K_i^{app}$  waarden van respectievelijk 3nM en 13 nM) met een langzame dissociatie van deze receptoren (halfwaardetijd groter dan of gelijk aan 300 minuten). Lapatinib remt ErbB-gemedieerde tumorcelgroei *in vitro* en in diverse diermodellen.

De combinatie van lapatinib en trastuzumab kan complementaire werkingsmechanismen geven en ook mogelijk niet-overlappende mechanismen voor resistentie.

De groeiremmende effecten van lapatinib zijn geëvalueerd in met trastuzumab voorbehandelde cellijnen. Lapatinib behield een significante activiteit tegen geamplificeerde HER2-borstkankercellijnen geselecteerd voor langdurige groei *in vitro* in een trastuzumab-bevattend medium, en was synergistisch in combinatie met trastuzumab in deze cellijnen.

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

### Combinatiebehandeling met Tyverb en capecitabine

De werkzaamheid en veiligheid van Tyverb in combinatie met capecitabine bij borstkankerpatiënten met een goede prestatiestatus werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, fase III onderzoek. De patiënten die geschikt waren voor inclusie leden aan lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker met HER2- (ErbB2) overexpressie, die progressief was na een voorafgaande behandeling met onder meer taxanen, antracyclinen en trastuzumab. LVEF werd bij alle patiënten geëvalueerd (door middel van een echocardiogram [Echo] of *multi gated acquisition scan* [MUGA]) voordat de behandeling met Tyverb gestart werd om er zeker van te zijn dat de LVEF-uitgangswaarde binnen de gebruikelijke normaalwaarde grenzen lag. In klinische onderzoeken werd de LVEF gecontroleerd met intervallen van ongeveer acht weken tijdens de behandeling met Tyverb, om er zeker van te zijn dat deze niet daalde beneden de gebruikelijke normaalwaarde-ondergrens. De meerderheid van de LVEF-afnames (meer dan 60% van de gevallen) werd waargenomen tijdens de eerste negen weken behandeling. Er waren slechts beperkte gegevens beschikbaar over het langetermijneffect.

Patiënten werden gerandomiseerd om ofwel Tyverb 1250 mg eenmaal daags (continu) plus capecitabine (2000 mg/m<sup>2</sup>/dag op dagen 1-14 in een 21 dagen durende kuur) te krijgen ofwel om alleen capecitabine (2500 mg/m<sup>2</sup>/dag op dagen 1-14 in een 21 dagen durende kuur) te krijgen. Het primaire eindpunt was de tijd tot progressie (TTP). Analyses werden uitgevoerd door de onderzoekers, die bij het onderzoek waren betrokken en door een onafhankelijke beoordelingscommissie, die geblindeerd was voor de behandelarmen. Het onderzoek werd gestopt op basis van de resultaten van een van tevoren gespecificeerde interim-analyse die een verbetering van de TTP liet zien bij patiënten die Tyverb in combinatie met capecitabine ontvingen. Vijfenzeventig extra patiënten werden geïnccludeerd in het onderzoek in de periode tussen de interim-analyse en het eind van de inclusie. De analyses van de onderzoekers op de data zoals beschikbaar aan het eind van de inclusie periode, worden in tabel 1 weergegeven.

**Tabel 1 Tijd tot progressie (TTP) data van onderzoek EGF100151 (Tyverb/capecitabine)**

	Onderzoekers-analyse	
	Tyverb (1250 mg/dag + capecitabine (2000 mg/m <sup>2</sup> /dag, dagen 1-14 q21 dagen)	Capecitabine (2500 mg/m <sup>2</sup> /dag, dagen 1-14 q21 dagen)
	(N = 198)	(N = 201)
<b>TTP incidentie, aantal</b>	121	126
<b>Mediane TTP, weken</b>	23,9	18,3
Hazard ratio	0,72	
(95% BI)	(0,56; 0,92)	
p-waarde	0,008	

De onafhankelijke analyse van de data liet eveneens zien dat Tyverb gegeven in combinatie met capecitabine significant de tijd tot progressie verbeterde (relatief risico 0,57 [95% BI 0,43; 0,77] p=0,0001) in vergelijking met capecitabine monotherapie.

De resultaten van een hernieuwde analyse van de totale overlevingsdata tot 28 september 2007 worden in tabel 2 weergegeven:

**Tabel 2 Totale overlevingsdata van onderzoek EGF100151 (Tyverb/capecitabine)**

	<b>Tyverb (1250 mg/dag + capecitabine (2000 mg/m<sup>2</sup>/dag, dagen 1-14 q21 dagen)</b>	<b>Capecitabine (2500 mg/m<sup>2</sup>/dag, dagen 1-14 q21 dagen)</b>
	<b>(N = 207)</b>	<b>(N = 201)</b>
Aantal overleden personen	148	154
Mediane overleving, weken	74,0	65,9
Hazard ratio	0,9	
(95% BI)	(0,71; 1,12)	
p-waarde	0,3	

In de combinatie-arm was sprake van 4 (2%) progressies in het centrale zenuwstelsel in vergelijking met 13 (6%) progressies in de arm die alleen capecitabine gebruikte.

Er zijn gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en de veiligheid van Tyverb in combinatie met capecitabine vergeleken met trastuzumab in combinatie met capecitabine. Een gerandomiseerd fase III-onderzoek (EGF111438) (N=540) vergeleek het effect van de twee behandelingschema's op de incidentie van het CZS als plaats van eerste recidief bij vrouwen met HER2-overexpressieve gemetastaseerde borstkanker. Patiënten werden gerandomiseerd óf naar eenmaal daags Tyverb 1250 mg (continu) plus capecitabine (2000 mg/m<sup>2</sup>/dag op dagen 1-14, elke 21 dagen), of naar trastuzumab (oplaaddosering 8 mg/kg gevolgd door 6 mg/kg q3 wekelijkse infusen) plus capecitabine (2500 mg/m<sup>2</sup>/dag op dagen 1-14, elke 21 dagen). De randomisatie werd gestratificeerd op basis van eerdere trastuzumabbehandeling en het aantal eerdere behandelingen vanwege metastaserende ziekte. Het onderzoek werd gestaakt aangezien de interimanalyse (N=475) een lage incidentie liet zien van CZS-gebeurtenissen en superieure werkzaamheid van de trastuzumab plus capecitabine-arm met betrekking tot progressievrije overleving en totale overleving (zie de resultaten van de eindanalyse in tabel 3).

In de Tyverb plus capecitabine-arm was bij 8 patiënten (3,2%) CZS de eerste plaats van progressie, vergeleken met 12 patiënten (4,8%) in de trastuzumab plus capecitabine-arm.

#### *Lapatinib effect op CZS-metastase*

Lapatinib heeft in termen van objectieve respons matige activiteit laten zien bij de behandeling van vastgestelde CZS-metastasen. In de preventie van CZS-metastasen in de stadia metastase en vroege borstkanker, is de waargenomen activiteit beperkt.

**Tabel 3 Analyse van door de onderzoeker beoordeelde progressievrije overleving (progression-free survival, PFS) en totale overleving (overall survival, OS)**

	Door de onderzoeker beoordeelde progressievrije overleving (PFS)		Totale overleving (OS)	
	Tyverb (1250 mg/dag) + capecitabine (2000 mg/m <sup>2</sup> /dag, dagen 1-14 q21 dagen)	Trastuzumab (oplaaddosering 8 mg/kg gevolgd door 6 mg/kg q3 wekelijkse infusen) + capecitabine (2500 mg/m <sup>2</sup> /dag, dagen 1-14 q21 dagen)	Tyverb (1250 mg/dag) + capecitabine (2000 mg/m <sup>2</sup> /dag, dagen 1-14 q21 dagen)	Trastuzumab (oplaaddosering 8 mg/kg gevolgd door 6 mg/kg q3 wekelijkse infusen) + capecitabine (2500 mg/m <sup>2</sup> /dag, dagen 1-14 q21 dagen)
<b>ITT populatie</b>				
N	271	269	271	269
Aantal (%) met gebeurtenis <sup>1</sup>	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
<b>Kaplan-Meier schatting, maanden<sup>a</sup></b>				
Mediaan (95% BI)	6,6 (5,7; 8,1)	8,0 (6,1; 8,9)	22,7 (19,5; -)	27,3 (23,7; -)
<b>Gestratificeerde Hazard ratio<sup>b</sup></b>				
HR (95% BI)	1,30 (1,04; 1,64)		1,34 (0,95; 1,90)	
p-waarde	0,021		0,095	
<b>Personen die eerder trastuzumab hadden gekregen*</b>				
N	167	159	167	159
Aantal (%) met gebeurtenis <sup>1</sup>	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Mediaan (95% BI)	6,6 (5,7; 8,3)	6,1 (5,7; 8,0)	22,7 (20,1; -)	27,3 (22,5; 33,6)
HR (95% BI)	1,13 (0,85; 1,50)		1,18 (0,76; 1,83)	
<b>Personen die niet eerder trastuzumab hadden gekregen*</b>				
N	104	110	104	110
Aantal (%) met gebeurtenis <sup>1</sup>	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Mediaan (95% BI)	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% BI)	1,70 (1,15; 2,50)		1,67 (0,94; 2,96)	
BI = betrouwbaarheidsinterval				
a. PFS was gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot de eerste datum van ziekteprogressie of tot overlijden door welke oorzaak dan ook, of tot de datum van beoordeling.				
b. Pike schatting van de hazard ratio van de behandeling, < 1 geeft een lager risico aan voor Tyverb plus capecitabine vergeleken met trastuzumab plus capecitabine.				
1. PFS-gebeurtenis is progressief of overlijden en OS-gebeurtenis is overlijden door welke oorzaak dan ook.				
2. NE=mediaan werd niet gehaald.				
* Post hoc analyse				

### Combinatiebehandeling met Tyverb en trastuzumab

De werkzaamheid en veiligheid van lapatinib in combinatie met trastuzumab bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker zijn geëvalueerd in een gerandomiseerd onderzoek. De patiënten die geschikt waren voor inclusie waren vrouwen met gemetastaseerde geamplificeerde (of eiwit-overexpressie) ErbB2-gen borstkanker in stadium IV die al eerder een behandeling met antracyclinen en taxanen hadden ondergaan. Tevens moesten de patiënten, volgens het protocol, door de onderzoekers gemelde progressie vertonen tijdens het meest recente trastuzumab-bevattende behandelingsregime, in de metastatische fase van de ziekte. Het mediane aantal eerdere trastuzumab-bevattende behandelingen was drie. Patiënten werden gerandomiseerd óf naar eenmaal daags oraal lapatinib 1000 mg met 4 mg/kg trastuzumab toegediend als intraveneuze oplaaddosis, gevolgd door 2 mg/kg intraveneus per week (N=148), óf naar eenmaal daags oraal lapatinib 1500 mg (N=148). Patiënten die, na minstens 4 weken behandeld te zijn met lapatinib monotherapie, objectief progressie van de ziekte vertoonden, kwamen in aanmerking voor een overstap naar combinatietherapie. Van de 148 patiënten die monotherapie kregen, hebben 77 patiënten (52%) er ten tijde van de ziekteprogressie voor gekozen om over te stappen naar de combinatietherapie.

Het primaire eindpunt voor de studie was progressievrije overleving (PFS) met responspercentage en totale overleving (OS) als secundaire eindpunten. De mediane leeftijd was 51 jaar en 13% van de patiënten was 65 jaar of ouder. Vierennegentig procent (94%) was Kausasisch. De meeste patiënten, in beide behandelarmen, hadden uitzaaiingen naar de inwendige organen (totaal 215 [73%] patiënten). Ook waren 150 patiënten (50%) hormoonreceptor- negatief. Een overzicht van de werkzaamheidseindpunten en totale overlevingsdata staan in tabel 4. Resultaten van een subgroep-analyse, gebaseerd op een vooraf bepaalde stratificatie-factor (hormoonreceptor-status) staan in tabel 5.

**Tabel 4 Progressievrije overleving en totale overlevingsdata (Tyverb / trastuzumab)**

	<b>Lapatinib plus trastuzumab (N = 148)</b>	<b>Alleen Lapatinib (N = 148)</b>
<b>Mediane PFS<sup>1</sup>, weken</b> (95% BI)	12,0 (8,1; 16,0)	8,1 (7,6; 9,0)
<b>Hazard ratio (95% BI)</b>	0,73 (0,57; 0,93)	
<b>P-waarde</b>	0,008	
<b>Responspercentage</b> (95% BI)	10,3 (5,9; 16,4)	6,9 (3,4; 12,3)
<b>Overleden</b>	105	113
<b>Mediane totale overleving<sup>1</sup>, maanden</b> (95% BI)	14,0 (11,9; 17,2)	9,5 (7,6; 12,0)
<b>Hazard ratio (95% BI)</b>	0,74 (0,57; 0,97)	
<b>P- waarde</b>	0,026	

PFS = progressievrije overleving (progression-free survival); BI = Betrouwbaarheidsinterval.

<sup>1</sup>Kaplan-Meier- schattingen

**Tabel 5 Samenvatting van PFS en OS in onderzoeken met hormoonreceptor-negatieve patiënten**

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



### Combinatiebehandeling met Tyverb en letrozol

Tyverb is onderzocht in combinatie met letrozol voor de behandeling van vrouwen in de postmenopauze met hormoonreceptor-positieve (oestrogenreceptor- (ER) positief en/of progesteronreceptor(PgR) positieve) gevorderde of gemetastaseerde borstkanker.

De fase III studie (EGF30008) was gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd. In de studie werden patiënten geïncludeerd, die niet eerder behandeld waren voor gemetastaseerde ziekte.

In de populatie met HER2-overexpressie hadden slechts 2 patiënten eerder trastuzumab gebruikt, 2 patiënten hadden een aromatase remmer gebruikt en ongeveer de helft was eerder behandeld met tamoxifen.

Patiënten werden gerandomiseerd naar een groep met letrozol 2,5 mg eenmaal daags en Tyverb 1500 mg eenmaal daags of naar een groep met letrozol en placebo. Randomisatie was gestratificeerd voor de ziektelokaties en voor het tijdstip van stoppen met de laatste adjuvante anti-oestrogentherapie. De HER2-receptorstatus werd retrospectief vastgesteld door een centraal laboratorium. Van alle patiënten die waren gerandomiseerd, hadden 219 patiënten een tumor met overexpressie van de HER2-receptor. Dit was de vooraf gespecificeerde primaire populatie voor de werkzaamheidsanalyse. Er waren 952 patiënten met HER2-negatieve tumoren en een totaal van 115 patiënten bij wie de tumor HER2-status onbevestigd bleef (geen tumorweefsel, geen testresultaat of een andere reden).

Bij patiënten met gemetastaseerd borstcarcinoom met HER2-overexpressie, was de door de onderzoekers vastgestelde progressievrije overleving significant hoger met letrozol in combinatie met Tyverb dan met letrozol en placebo. In de HER2-negatieve populatie was er geen voordeel in progressievrije overleving van letrozol in combinatie met Tyverb vergeleken met letrozol en placebo (zie tabel 6).

**Tabel 6 Progressievrije overlevingsdata van onderzoek EGF30008 (Tyverb/letrozol)**

	HER2-overexpressie populatie		HER2-negatieve populatie	
	n = 111	n = 108	n = 478	n = 474
	Tyverb 1500 mg / dag + Letrozol 2,5 mg /dag	Letrozol 2,5 mg /dag + placebo	Tyverb 1500 mg / dag + Letrozol 2,5 mg /dag	Letrozol 2,5 mg /dag + placebo
<b>Mediane progressievrije overleving, weken (95% BI)</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-waarde</b>	0,019		0,188	
<b>Objectieve responspercentage (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-waarde</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-waarde</b>	0,003		0,199	
BI=betrouwbaarheidsinterval HER2 overexpressie=IHC 3+ en/of FISH-positief, HER2-negatief=IHC 0,1+ of 2+ en/of FISH-negatief Clinical benefit rate vastgesteld als complete en partiële respons en stabiele ziekte gedurende zes maanden of langer				

Op het moment van de finale PFS-analyse (met een mediane follow-up van 2,64 jaar) waren de totale overlevingsdata nog niet volledig en was er geen significant verschil tussen de behandelingsgroepen in de HER2-positieve populatie; dit was in de additionele follow-up niet gewijzigd (> 7,5 jaar mediane follow-up; tabel 7).

**Tabel 7 Totale overlevingsresultaten van onderzoek EGF30008 (alleen in de HER2-positieve populatie)**

	<b>Tyverb 1500 mg/dag + Letrozol 2,5 mg/dag N = 111</b>	<b>Letrozol 2,5 mg/dag + placebo N = 108</b>
<b>Vooraf geplande OS-analyse (uitgevoerd op het moment van de finale PFS-analyse, 3 juni 2008)</b>		
<b>Mediane follow-up (jaren)</b>	2,64	2,64
<b>Overlijden (%)</b>	50 (45)	54 (50)
<b>Hazard ratio<sup>a</sup> (95% BI), p-waarde<sup>b</sup></b>	0,77 (0,52; 1,14); 0,185	
<b>Finale OS-analyse (post-hoc-analyse, 7 augustus 2013)</b>		
<b>Mediane follow-up (jaren)</b>	7,78	7,55
<b>Overlijden (%)</b>	86 (77)	78 (72)
<b>Hazard ratio (95% BI), p-waarde</b>	0,97 (0,07; 1,33); 0,848	
Mediane waarden van Kaplan-Meier-analyse; HR en p-waarden van Cox regressiemodellen aangepast voor belangrijke prognostische factoren.		
a. Schatting van de hazard ratio van de behandeling, waarbij < 1 een lager risico met letrozol 2,5 mg + lapatinib 1500 mg aangeeft, vergeleken met letrozol 2,5 mg + placebo.		
b. P-waarde van Cox regressiemodel, gestratificeerd voor de plaats van de ziekte en voorafgaande anti-adjuvante therapie bij de screening.		

### Cardiale electrofysiologie

Het effect van lapatinib op het QT-interval werd geëvalueerd in een enkelblinde, placebogecontroleerde, crossover-studie met enkelvoudige opeenvolging (placebo en actieve behandeling) bij patiënten met gevorderde solide tumoren (EGF114271) (n=58). Gedurende de 4-daagse behandelingsperiode werden drie doses overeenkomstige placebo toegediend met een tussenpoos van 12 uur, 's morgens en 's avonds op Dag 1 en 's morgens op Dag 2. Dit werd gevolgd door drie doses lapatinib 2000 mg op dezelfde manier toegediend. Metingen, met inbegrip van electrocardiogrammen (ECGs) en farmacokinetische monsters, werden genomen bij aanvang en op dezelfde tijdstippen op Dag 2 en Dag 4.

In de evalueerbare populatie (n=37) werd de maximale gemiddelde  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  (90% BI) van 8,75 ms (4,08; 13,42) 10 uur na inname van de derde dosis lapatinib 2000 mg waargenomen. De  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  overschreed de drempel van 5 ms en de bovengrens 90% BIs overschreden de drempel van 10 ms op verschillende tijdstippen. De resultaten voor de farmacodynamiek-populatie (n=52) waren in lijn met deze van de evalueerbare populatie (maximale  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  (90% BI) van 7,91 ms (4,13; 11,68) waargenomen 10 uur na inname van de derde dosis lapatinib 2000 mg).

Er is een positieve relatie tussen de lapatinib plasmaconcentraties en  $\Delta\Delta\text{QTcF}$ . Een maximum gemiddelde lapatinibconcentratie van 3920 (3450-4460) ng/ml (geometrisch gemiddelde/95% BI) werd bereikt. Dit overschreed de geometrisch gemiddelde  $C_{\text{max,ss}}$  en de 95% BI-waarden die waargenomen werden bij de goedgekeurde doseringsregimes. Een verdere toename van de piekblootstelling aan lapatinib kan worden verwacht wanneer lapatinib herhaaldelijk wordt ingenomen met voedsel (zie rubriek 4.2 en 5.2) of gelijktijdig met sterke CYP3A4-remmers. Wanneer lapatinib genomen wordt in combinatie met sterke CYP3A4-remmers, kan verwacht worden dat het QTc-interval verlengd wordt met 16,1 ms (12,6; 20,3 ms) zoals aangetoond in een voorspellend model (zie rubriek 4.4).

## Effecten van voedsel op de lapatinib blootstelling

De biologische beschikbaarheid en daarmee de plasmaconcentraties van lapatinib worden verhoogd door voedsel, afhankelijk van de samenstelling en het tijdstip van de maaltijd. De dosering van lapatinib een uur na een maaltijd resulteert in een ongeveer 2 tot 3 maal hogere systemische blootstelling, vergeleken met een dosering een uur voor een maaltijd (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Tyverb in alle subgroepen van pediatrische patiënten met borstkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid na orale toediening van lapatinib is onbekend; deze is echter niet volledig en variabel (ongeveer 70% variatiecoëfficiënt in de AUC). De serumconcentraties zijn zichtbaar na een gemiddelde vertraging van 0,25 uur (variërend van 0 tot 1,5 uur). De piekplasmaconcentraties ( $C_{max}$ ) van lapatinib worden ongeveer vier uur na toediening bereikt. De dagelijkse dosering van 1250 mg geeft steady-state geometrisch gemiddelde (variatiecoëfficiënt)  $C_{max}$  waarden van 2,43 (76%)  $\mu\text{g/ml}$  en AUC-waarden van 36,2 (79%)  $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$ .

De systemische blootstelling aan lapatinib is verhoogd als het met voedsel wordt toegediend. De lapatinib AUC-waarden waren ongeveer drie- en viermaal hoger ( $C_{max}$  ongeveer 2,5-3 maal hoger) als het werd toegediend met respectievelijk een vetarme (5% vet [500 calorieën]) of met een zeer vetrijke (50% vet [1000 calorieën]) maaltijd, vergeleken met toediening bij vasten. De systemische blootstelling van lapatinib wordt eveneens beïnvloed door het tijdstip van de toediening ten opzichte van de voedselinname. De gemiddelde AUC-waarden waren respectievelijk ongeveer 2 en 3 maal hoger als lapatinib werd toegediend 1 uur na een maaltijd met weinig vet of een maaltijd met veel vet ten opzichte van een ontbijt met weinig vet bij dosering 1 uur voor het ontbijt.

### Distributie

Lapatinib wordt sterk gebonden (meer dan 99%) aan albumine- en alfa-1-acid glycoproteïne. *In vitro* onderzoeken laten zien dat lapatinib een substraat is voor de transporteiwitten BCRP (ABCG1) en p-glycoproteïne (ABCB1). *In vitro* is bij lapatinib ook aangetoond dat het de efflux transporteiwitten afremt, evenals de hepatische opnametransporteiwit OATP1B1, in klinisch relevante concentraties ( $IC_{50}$ -waarden waren gelijk aan 2,3  $\mu\text{g/ml}$ ). De klinische significantie van deze effecten op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen of op de farmacologische activiteit van andere cytostatica is onbekend.

### Biotransformatie

Lapatinib wordt uitgebreid gemetaboliseerd, voornamelijk via CYP3A4 en CYP3A5, met geringe bijdragen van CYP2C19 en CYP2C8 tot een variëteit aan geoxideerde metabolieten. Geen van deze metabolieten wordt voor meer dan 14% van de uitgescheiden dosis in de feces teruggevonden of voor meer dan 10% van de lapatinibconcentratie in plasma aangetroffen.

*In vitro* remt lapatinib CYP3A ( $K_i$  0,6 tot 2,3  $\mu\text{g/ml}$ ) en CYP2C8 (0,3  $\mu\text{g/ml}$ ) in klinisch relevante concentraties. Lapatinib remde de volgende enzymen in humane levermicrosomen niet significant: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6 of UGT-enzymen (*in vitro* waren de  $IC_{50}$ -waarden hoger dan of gelijk aan 6,9  $\mu\text{g/ml}$ ).

## Eliminatie

De halfwaardetijd van lapatinib gemeten na een eenmalige dosis neemt toe naarmate de dosis toeneemt. De dagelijkse dosering van lapatinib resulteert echter in het bereiken van een steady-state binnen 6 tot 7 dagen, wat een effectieve halfwaardetijd betekent van 24 uur. Lapatinib wordt voornamelijk geëlimineerd door metabolisme via CYP3A4/5. Uitscheiding via de gal kan ook bijdragen aan de eliminatie. De primaire uitscheidingsroute van lapatinib en zijn metabolieten is via de feces. In de feces werd gemiddeld 27% (variatie van 3 tot 67%) onveranderd lapatinib aangetroffen na een orale dosis. Minder dan 2% van de toegediende orale dosering wordt (als lapatinib en metabolieten) via de urine uitgescheiden.

## Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van lapatinib is niet specifiek bestudeerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie of bij patiënten die hemodialyse ondergaan. De beschikbare gegevens suggereren dat er geen dosisaanpassing nodig is bij patiënten met een licht of matig verminderde nierfunctie.

## Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van lapatinib is onderzocht bij patiënten met een matig (n=8) tot ernstig (n=4) verminderde leverfunctie (Child-Pugh scores van respectievelijk 7-9 en hoger dan 9) en bij 8 gezonde controlepersonen. De systemische concentratie (AUC) lapatinib na een eenmalige orale dosis van 100 mg nam toe met ongeveer 56% en 85% bij patiënten met respectievelijk matig en ernstig verminderde leverfunctie. De toediening van lapatinib aan patiënten met een verminderde leverfunctie dient met voorzichtigheid te gebeuren bij aanvang van de therapie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Lapatinib is bij zwangere ratten en konijnen bestudeerd in doseringen van 30, 60 en 120 mg/kg/dag. Er waren geen teratogene effecten. Er traden echter bij ratten wel lichte afwijkingen op (umbilicus-arterie links, cervicale rib en vroegtijdige ossificatie) bij doseringen van  $\geq 60$  mg/kg/dag (viermaal de verwachte klinische concentratie bij de mens). Bij konijnen is lapatinib in verband gebracht met zwangerschapstoxiciteit bij doseringen van 60 en 120 mg/kg/dag (respectievelijk 8% en 23% van de verwachte menselijke klinische concentratie) en abortussen bij 120 mg/kg/dag. Bij een dosering van  $\geq 60$  mg/kg/dag werden afname van het foetaal lichaamsgewicht en geringe skeletafwijkingen gezien. Bij ratten trad in een pre- en postnatale ontwikkelingsstudie met doseringen van 60 mg/kg/dag of hoger (5x de verwachte menselijke klinische concentratie) een afname in overleving van de jongen op tussen de geboorte en de 21<sup>ste</sup> postnatale dag. De hoogste dosering waarbij geen effect optrad in deze studie bedroeg 20 mg/kg/dag.

In vergelijking met mensen die 1250 mg lapatinib kregen, werden in studies bij orale toediening van lapatinib naar de carcinogeniciteit, ernstige huidlesies gezien bij de hoogst geteste doses. De hoogst geteste doses resulteren in een blootstelling die is gebaseerd op een maximaal 2-voudige verhoging van de AUC bij muizen en mannetjesratten en op een maximaal 15-voudige verhoging van de AUC bij vrouwtjesratten. Er was geen bewijs voor carcinogeniciteit bij muizen. Bij ratten was de incidentie van benigne haemangioma van de mesenterische lymfeknopen hoger in sommige groepen dan in de overeenkomstige controlegroepen. In vergelijking met mensen, die eenmaal daags 1250 mg lapatinib kregen, was er bij vrouwtjesratten bij een 7-10-voudige blootstelling ook een toename van nierinfarcten en papilnecrose waargenomen. De relevantie van deze bevindingen bij mensen is onzeker.

Er waren geen effecten bij ratten op het functioneren van de mannelijke of vrouwelijke geslachtsklieren, het paargedrag of de vruchtbaarheid in doseringen tot 120 mg/kg/dag (vrouwen) en tot 180 mg/kg/dag (mannen) (respectievelijk acht- en driemaal de verwachte menselijke klinische concentratie). Het effect op de menselijke vruchtbaarheid is niet bekend.

Lapatinib bleek niet clastogeen of mutageen in een reeks analyses waaronder de analyse van de chromosoomafwijkingen bij de Chinese dwerghamster, de Ames assay, humaan lymfocytenchromosoomafwijkingen assay en een *in vivo* assay van chromosoomafwijkingen in beenmerg van ratten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Microkristallijne cellulose  
Povidon (K30)  
Natriumzetmeelglycolaat (type A)  
Magnesiumstearaat

#### Filmomhulling

Hypromellose  
Titaniumdioxide (E171)  
Macrogol (400)  
Polysorbaat 80  
Geel ijzeroxide (E172)  
Rood ijzeroxide (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Blisterverpakkingen

2 jaar

#### Flessen

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Tyverb wordt geleverd in blisterverpakkingen of flessen.

#### Blisterverpakkingen

##### *Tyverb/capecitabine combinatiedosering*

Elke verpakking van Tyverb bevat 70 filmomhulde tabletten in blisterverpakking (polyamide/aluminium/polyvinylchloride/aluminium) met 10 tabletten elk. Elke blisterverpakking heeft een perforatie in het midden zodat de blisters gescheiden kunnen worden tot een dagelijkse dosis van 5 tabletten.

Multiverpakkingen bevatten 140 (2 verpakkingen van 70) filmomhulde tabletten.

### Tyverb/aromatase remmer combinatiedosering

Elke verpakking van Tyverb bevat 84 filmomhulde tabletten in blisterverpakking (polyamide/aluminium/polyvinylchloride/aluminium) met 12 tabletten elk. Elke blisterverpakking heeft een perforatie in het midden zodat de blisters gescheiden kunnen worden tot een dagelijkse dosis van 6 tabletten.

### Flessen

Tyverb wordt ook geleverd in zogenaamde 'high density' polyethyleen flessen (HDPE) met een kindvriendelijke polypropyleen dop. De flessen bevatten 70, 84, 105 of 140 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/07/440/001-007

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 juni 2008

Datum van laatste verlenging: 19 september 2019

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Duitsland

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.



**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS (VERPAKKING VOOR 14 DAGEN)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tyverb 250 mg filmomhulde tabletten  
lapatinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat lapatinibditosylaatomonohydraat, overeenkomend met 250 mg lapatinib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

70 filmomhulde tabletten  
84 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

tyverb 250 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**OMDOOS (MULTIVERPAKKING VOOR 28 DAGEN)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tyverb 250 mg filmomhulde tabletten  
lapatinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat lapatinibditosylaatomonohydraat, overeenkomend met 250 mg lapatinib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

140 filmomhulde tabletten  
Multiverpakking: 140 (2 verpakkingen van 70) filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/07/440/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

tyverb 250 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS (14 DAGEN VERPAKKING, ONDERDEEL VAN EEN MULTIVERPAKKING VOOR 28 DAGEN)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tyverb 250 mg filmomhulde tabletten  
lapatinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat lapatinibditosylaatomonohydraat, overeenkomend met 250 mg lapatinib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

70 filmomhulde tabletten

Onderdeel van een multiverpakking, niet voor losse verkoop

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/07/440/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

tyverb 250 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tyverb 250 mg tabletten  
lapatinib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**OMDOOS EN FLESETIKET**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tyverb 250 mg filmomhulde tabletten  
lapatinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat lapatinibditosylaatomonohydraat, overeenkomend met 250 mg lapatinib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

70 filmomhulde tabletten  
84 filmomhulde tabletten  
105 filmomhulde tabletten  
140 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

tyverb 250 mg [enkel omdoos]

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

[enkel omdoos]

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

[enkel omdoos]

PC  
SN  
NN

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Tyverb 250 mg filmomhulde tabletten** lapatinib

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Tyverb en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Tyverb en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

**Tyverb wordt gebruikt voor de behandeling van bepaalde vormen van borstkanker** (*met overexpressie van HER2*) waarbij verspreiding van de originele tumor of naar andere organen heeft plaatsgevonden (*gevorderde of gemetastaseerde borstkanker*). Het kan ervoor zorgen dat kankercellen in hun groei worden afgeremd of dat hun groei gestopt wordt, of het kan kankercellen doden.

Tyverb wordt voorgeschreven in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker.

Tyverb wordt voorgeschreven in **combinatie met capecitabine** voor patiënten die al eerder een behandeling hebben ondergaan voor hun **gevorderde of gemetastaseerde borstkanker**. Trastuzumab moet onderdeel van deze eerdere behandeling voor gevorderde of gemetastaseerde borstkanker zijn geweest.

Tyverb wordt voorgeschreven in **combinatie met trastuzumab** voor patiënten die hormoonreceptor-negatieve borstkanker hebben die is uitgezaaid en die al eerder een behandeling hebben ondergaan voor gevorderde of gemetastaseerde borstkanker.

Tyverb wordt voorgeschreven in **combinatie met een aromataseremmer** bij patiënten met **hormoongevoelige gemetastaseerde borstkanker** (borstkanker waarbij hormonen het uitzaaien bevorderen) die tot nu toe niet in aanmerking komen voor chemotherapie.

Informatie over deze geneesmiddelen is beschikbaar in aparte patiëntenbijsluiters. **Vraag uw arts** om informatie over deze geneesmiddelen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

**Uw arts zal onderzoeken doen om na te gaan of uw hart goed werkt** voordat u Tyverb gaat gebruiken en tijdens de behandeling.

**Vertel uw arts als u hartproblemen heeft** voordat u Tyverb gaat gebruiken.

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u longziekten heeft
- als u een ontsteking van de longen heeft
- als u **leverproblemen** heeft
- als u **nierproblemen** heeft
- als u diarree heeft (zie rubriek 4)

**Uw arts zal ook uw bloed laten onderzoeken en uw leverfunctie controleren** voor en tijdens de behandeling met Tyverb.

**Vertel uw arts** als een van de bovenstaande situaties op u van toepassing is.

### **Ernstige huidreacties**

Er zijn ernstige huidreacties gemeld bij gebruik van Tyverb. De symptomen kunnen onder andere zijn: huiduitslag, blaren en het loslaten van de huid.

Vertel het uw arts zo snel mogelijk als u een van deze symptomen krijgt.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Tyverb nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor kruidengeneesmiddelen en geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

**Het is bijzonder belangrijk dat u het uw arts vertelt** als u een van de onderstaande geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Sommige geneesmiddelen kunnen de manier waarop Tyverb werkt beïnvloeden of Tyverb kan de werking van die geneesmiddelen beïnvloeden.

Deze geneesmiddelen zijn middelen uit de volgende groepen:

- Sint-janskruid - een kruidenextract dat gebruikt wordt om **depressie** te behandelen
- erytromycine, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, rifabutine, rifampicine, telitromycine - geneesmiddelen die gebruikt worden bij **infecties**
- ciclosporine - een geneesmiddel dat gebruikt wordt om het **immuunsysteem te onderdrukken**, bijvoorbeeld na orgaantransplantatie
- ritonavir, saquinavir - geneesmiddelen die gebruikt worden bij **HIV (AIDS)**
- fenytoïne, carbamazepine - geneesmiddelen die gebruikt worden bij **insulten**
- cisapride - een geneesmiddel dat gebruikt wordt bij bepaalde **maag-/darmproblemen**
- pimozide - een geneesmiddel dat gebruikt wordt bij bepaalde **psychologische ziekten**
- kinidine, digoxine - geneesmiddelen die gebruikt worden bij bepaalde **hartproblemen (angina)**
- repaglinide - een geneesmiddel dat gebruikt wordt bij **diabetes**
- verapamil - een geneesmiddel dat gebruikt wordt bij **hoge bloeddruk** of **angina pectoris**
- nefazodon - een geneesmiddel dat gebruikt wordt bij **depressie**
- topotecan, paclitaxel, irinotecan, docetaxel - geneesmiddelen die gebruikt worden bij bepaalde vormen van **kanker**
- rosuvastatine - een geneesmiddel dat gebruikt wordt bij de behandeling van **hoog cholesterol**
- geneesmiddelen die de zuurgraad in de maag verlagen (gebruikt bij **maagzweer** of **indigestie**)

**Vertel uw arts** als u een van deze middelen gebruikt of ze kort geleden heeft gebruikt.

Uw arts zal controleren welke geneesmiddelen u momenteel gebruikt om ervan verzekerd te zijn dat u geen geneesmiddelen gebruikt die niet in combinatie met Tyverb gebruikt mogen worden. Uw arts zal u adviseren of er een alternatief beschikbaar is.

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

**Drink tijdens de behandeling met Tyverb geen grapefruitsap. Het kan invloed uitoefenen op de werking van het geneesmiddel.**

### **Zwangerschap en borstvoeding**

**Het effect van Tyverb tijdens de zwangerschap is niet bekend. U dient Tyverb niet te gebruiken als u zwanger bent, tenzij uw arts dit specifiek heeft aanbevolen.**

- **Vertel het uw arts als u zwanger bent** of van plan bent zwanger te worden.
- **Gebruik een betrouwbare anticonceptiemethode** om te voorkomen dat u zwanger wordt tijdens het gebruik van Tyverb en gedurende ten minste 5 dagen na de laatste dosis.
- **Vertel uw arts als u zwanger bent geworden** tijdens de behandeling met Tyverb.

Het is niet bekend of Tyverb in de moedermelk terechtkomt. Geef geen borstvoeding als u met Tyverb behandeld wordt en gedurende ten minste 5 dagen na de laatste dosis.

- **Vertel uw arts als u borstvoeding geeft** of van plan bent borstvoeding te gaan geven.

**Vraag uw arts of apotheker om advies** voordat u Tyverb gebruikt als u ergens over twijfelt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

U bent er zelf helemaal verantwoordelijk voor om te beslissen of uw conditie het toelaat om auto te rijden of om andere taken uit te voeren die extra concentratie vereisen. Uw geneesmiddelgebruik is, vanwege de mogelijke bijwerkingen die geneesmiddelen kunnen hebben, een van de factoren die uw vermogen om deze taken uit te voeren kunnen beïnvloeden. Deze effecten zijn beschreven in rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen'.

### **Tyverb bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

**Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld.** Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts zal beslissen over de juiste dosering Tyverb, afhankelijk van het type borstkanker dat u heeft.

Indien u Tyverb **in combinatie met capecitabine** voorgeschreven heeft gekregen, is de gebruikelijke dosering **vijf tabletten Tyverb** eenmaal per dag.

Indien u Tyverb **in combinatie met trastuzumab** voorgeschreven heeft gekregen, is de gebruikelijke dosering **vier tabletten Tyverb** eenmaal per dag.

Indien u Tyverb **in combinatie met een aromataseremmer** voorgeschreven heeft gekregen, is de gebruikelijke dosering **zes tabletten Tyverb** eenmaal per dag.

Neem de tabletten elke dag gedurende de periode dat uw arts ze heeft voorgeschreven.

Uw arts zal u adviseren over de dosering van uw andere medicatie tegen kanker en zal u vertellen hoe u deze moet gebruiken.

**Inname van de tabletten:**

- **Slik de tabletten geheel door met water**, na elkaar, elke dag op hetzelfde tijdstip.
- **Neem Tyverb ten minste één uur voor of ten minste één uur na de maaltijd in.** Neem Tyverb elke dag op hetzelfde tijdstip in relatie tot uw voedsel in, bijvoorbeeld altijd een uur voor het ontbijt.

*Tijdens de behandeling met Tyverb:*

- afhankelijk van de bijwerkingen die u ervaart, kan uw arts u adviseren uw dosering te verlagen of tijdelijk te stoppen met de behandeling
- uw arts zal ook uw hart- en leverfunctie controleren vóór en tijdens de behandeling met Tyverb

**Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Neem direct contact op met uw arts of apotheker. Laat hen, indien mogelijk, de verpakking zien.

**Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

**Neem geen dubbele dosis** om een vergeten dosis in te halen. Neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip.

**4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Een ernstige allergische reactie** is een zelden voorkomende bijwerking (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 personen) en kan zich snel ontwikkelen.

Symptomen kunnen onder meer zijn:

- huiduitslag (waaronder jeukende uitslag met bulten)
- ongewoon piepende ademhaling of moeilijk ademen
- gezwollen oogleden, lippen of tong
- pijn in de spieren of gewrichten
- collaps of black-out

**Vertel het uw arts onmiddellijk** als u een van deze symptomen krijgt. Neem geen tabletten meer in.

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen):

- diarree (waardoor u kunt uitdrogen, wat kan leiden tot ernstigere complicaties)

**Vertel het uw arts onmiddellijk zodra u de eerste verschijnselen van diarree (zachte ontlasting)**

**opmerkt, aangezien het belangrijk is dit meteen te behandelen. Vertel het uw arts ook onmiddellijk als de diarree erger wordt. Advies om het risico op diarree te verminderen, vindt u aan het eind van deze rubriek.**

- huiduitslag (rash), droge huid en jeuk

**Vertel het uw arts als u huiduitslag krijgt. Advies om het risico op huiduitslag te verminderen, vindt u aan het eind van deze rubriek.**



**Andere zeer vaak voorkomende bijwerkingen:**

- verlies van eetlust
- misselijk zijn (misselijkheid)
- overgeven (braken)
- vermoeidheid, gevoel van zwakheid
- indigestie
- obstipatie
- pijnlijke mond/aften
- maagpijn
- moeite hebben met slapen
- gewrichtspijn of pijn in de rug
- pijn in handen en voeten
- een huidreactie op de handpalmen of voetzolen (waaronder tintelen, doof gevoel, pijn, zwelling of rood worden)
- hoesten, kortademigheid
- hoofdpijn
- neusbloedingen
- opvliegers
- ongebruikelijk haarverlies of dunner wordend haar

**Vertel uw arts of apotheker, wanneer een van deze bijwerkingen ernstig of storend wordt.**

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 personen):

- een effect op hoe uw hart werkt

In de meeste gevallen zal het effect op uw hart geen symptomen veroorzaken. Als u echter symptomen heeft die met deze bijwerking te maken hebben, dan zullen dit waarschijnlijk onder meer een onregelmatige hartslag en kortademigheid zijn.

- leverproblemen, die jeuk, geelverkleuring van de ogen of huid (*geelzucht*) of donkere urine of pijn of ongemak in het rechterbovengedeelte van de buik kunnen veroorzaken
- nagelafwijkingen - zoals een gevoelige infectie en zwelling van de nagelriemen
- huidkloven (diepe scheuren in de huid of schrale huid)

- **Vertel uw arts als u een van deze symptomen krijgt.**

**Soms voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen):

- door de behandeling veroorzaakte longontsteking, die kortademigheid of hoesten kan veroorzaken

**Neem direct contact op met uw arts, wanneer u een van deze symptomen krijgt.**

Andere soms voorkomende bijwerkingen zijn onder meer:

- resultaten van bloedonderzoek, die veranderingen in de leverfunctie laten zien (normaal gesproken licht en tijdelijk)

**Zelden voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 personen):

- ernstige allergische reacties (*zie het begin van rubriek 4*)

**Van sommige bijwerkingen is niet bekend hoe vaak ze voorkomen (het kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens):**

- onregelmatige hartslag (verandering in de elektrische activiteit van het hart)
- ernstige huidreactie die gepaard kan gaan met: huiduitslag, rode huid, blaasjes op de lippen, de ogen of in de mond, schilferen van de huid, koorts of een combinatie hiervan
- pulmonale arteriële hypertensie (verhoogde bloeddruk in de slagaders van de longen)

**Als u andere bijwerkingen krijgt**

Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? **Neem dan contact op met uw arts of apotheker.**

**Verminderen van het risico op diarree en huiduitslag**

**Tyverb kan ernstige diarree veroorzaken**

Indien u diarree krijgt tijdens het gebruik van Tyverb, moet u:

- veel drinken (8 tot 10 glazen per dag), zoals water, sportdranken of andere heldere vloeistoffen
- voedsel eten met een laag vetgehalte en een hoog eiwitgehalte in plaats van vet of gekruid voedsel
- gekookte groenten eten in plaats van rauwe groente en fruit schillen voordat u het gaat eten
- melk en melkproducten (inclusief roomijs) vermijden
- kruidensupplementen vermijden (sommige hiervan kunnen diarree veroorzaken)

**Vertel het uw arts** als uw diarree aanhoudt.

**Tyverb kan huiduitslag veroorzaken**

Uw arts zal uw huid controleren voor en gedurende de behandeling.

Om een gevoelige huid te verzorgen kunt u:

- zich wassen met een zeepvrije reiniger
- gebruik maken van geurvrije, hypoallergene schoonheidsproducten
- zonnebrand gebruiken (beschermingsfactor [SPF] 30 of hoger)

**Vertel het uw arts** als u huiduitslag krijgt.

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de blister of de fles en op de doos.

Bewaren beneden 30°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is lapatinib. Elke filmomhulde tablet bevat lapatinibditosylaatomonohydraat, overeenkomend met 250 mg lapatinib.
- De andere stoffen in dit middel zijn: microkristallijne cellulose, povidon (K30), natriumzetmeelglycolaat (Type A), magnesiumstearaat, hypromellose, titaniumdioxide (E171), macrogol (400), polysorbaat 80, geel ijzeroxide (E172) en rood ijzeroxide (E172).

### **Hoe ziet Tyverb eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Tyverb filmomhulde tabletten zijn ovale, biconvexe, gele filmomhulde tabletten aan één zijde gemarkeerd met 'GS XJG'.

Tyverb is verkrijgbaar in blisterverpakkingen of flessen.

#### **Blisterverpakkingen**

Elke verpakking Tyverb bevat 70 of 84 tabletten in blisterverpakkingen met aluminiumfolie van 10 of 12 stuks. Elke blisterverpakking heeft een perforatie in het midden en kan worden gescheiden in twee blisters met 5 of 6 tabletten, afhankelijk van de verpakkingsgrootte.

Tyverb is ook verkrijgbaar in multiverpakkingen met 140 tabletten, die bestaan uit 2 verpakkingen; elke verpakking bevat 70 tabletten.

#### **Flessen**

Tyverb is ook verkrijgbaar in plastic flessen met 70, 84, 105 of 140 tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

#### **Houder van de vergunning:**

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

#### **Fabrikant:**

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.