

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tyverb 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab lapatiniibditosilaatmonohüdraati, mis võrdub 250 mg lapatiniibiga (*lapatinibum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Ovaalne kaksikkumer kollane õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud “GS XJG”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tyverb on näidustatud rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle kasvaja esineb HER2 (ErbB2) üleekspressioon;

- kombinatsioonis kapetsitabiiniga kaugelarenenud või metastaatilise rinnavähi raviks pärast eelnevat ravi, mille hulka peavad olema kuulunud antratsükliinid ja taksaanid ning ravi trastuzumabiga metastaatilise haiguse korral (vt lõik 5.1);
- kombinatsioonis trastuzumabiga hormoonretseptor-negatiivse metastaatilise haigusega patsientidel, kellel haigus on progresseerunud trastuzumabi eelneva kasutamise ajal kombinatsioonis keemiaraviga (vt lõik 5.1).
- kombinatsioonis mõne aromataasi inhibiitoriga hormoonretseptori suhtes positiivse metastaatilise haigusega postmenopausis naistel, kellel antud hetkel ei plaanita keemiaravi. Registreerimisuuringus osalenud patsiendid ei saanud eelnevalt ravi trastuzumabi või mõne aromataasi inhibiitoriga (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Puuduvad andmed selle kombinatsiooni efektiivsuse kohta võrreldes trastuzumabi ja aromataasi inhibiitori kombinatsiooniga nendel patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Tyverbiga tohib alustada ainult vähivastaste ravimite kasutamiskogemust omav arst.

HER2 (ErbB2) üleekspresserivaid kasvajaid iseloomustab IHC3+ või IHC2+ koos geeni amplifikatsiooniga või ainult geeni amplifikatsioon. HER2-staatuse määramisel tuleb kasutada täpseid ja valideeritud meetodeid.

Annustamine

Tyverbi / kapetsitabiini kombinatsiooni annustamine

Tyverbi soovitatav annus on 1250 mg (st 5 tabletti) üks kord ööpäevas iga päev.

Kapetsitabiini soovitatav annus on 2000 mg/m² ööpäevas, jagatuna kahele 12-tunnise intervalliga manustamiskorrale. Ravimit võetakse 21-päevase tsükli jooksul päevadel 1...14 (vt lõik 5.1). Kapetsitabiini tuleb võtta koos toiduga või 30 minuti jooksul pärast söögikorda. Palun vaadake kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõtet.

Tyverbi / trastuzumabi kombinatsiooni annustamine

Tyverbi soovitatav annus on 1000 mg (st 4 tabletti) üks kord ööpäevas iga päev.

Trastuzumabi soovitatav annus on 4 mg/kg, manustatuna intravenoosse küllastusannusena, millele järgneb 2 mg/kg intravenoosne manustamine kord nädalas (vt lõik 5.1). Palun tutvuge trastuzumabi ravimi omaduste kokkuvõttega.

Tyverbi / aromataasi inhibiitori kombinatsiooni annustamine

Tyverbi soovitatav annus on 1500 mg (st 6 tabletti) üks kord ööpäevas iga päev.

Annustamise üksikasjad on toodud koosmanustatava aromataasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõttes.

Annuse viivitus ja vähendamine

Südame häired

Tyverb tuleb ära jätta NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) järgi kolmanda või kõrgema astme vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) languse sümptomitega patsientidel või juhul, kui LVEF langeb alla normi alumise piiri (vt lõik 4.4). Juhul kui LVEF normaliseerub ja patsient on sümptomitevaba, võib minimaalselt kahe nädala möödudes ravi Tyverbiga vähendatud annuses (koos trastuzumabiga manustamisel 750 mg ööpäevas, koos kapetsitabiiniga manustamisel 1000 mg ööpäevas või koos aromataasi inhibiitoriga manustamisel 1250 mg ööpäevas) taasalustada.

Interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit

Tyverbi kasutamine tuleb katkestada patsientidel, kellel esinevad NCI CTCAE järgi kolmanda või kõrgema astme kopsuhäired (vt lõik 4.4).

Kõhulahtisus

Tyverbi manustamine tuleb katkestada patsientidel, kellel tekib NCI CTCAE 3. raskusastme kõhulahtisus või 1. või 2. raskusastme kõhulahtisus, millega kaasnevad komplikatsioonid (möödukad kuni tugevad kõhuvalud, iiveldus või oksendamine, mille NCI CTCAE raskusaste on 2 või suurem, sooritusvõime langus, palavik, sepsis, neutropeenia, väljendunud verejooks või dehüdratsioon) (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kui kõhulahtisuse raskus väheneb 1. astmeni või alla selle, võib uuesti alustada Tyverbi manustamist väiksemas annuses (vähendades ööpäevast annust 1000 mg-lt 750 mg-ni, 1250 mg-lt 1000 mg-ni või 1500 mg-lt 1250 mg-ni). Tyverbi manustamine tuleb püsivalt lõpetada patsientidel, kellel tekib NCI CTCAE 4. raskusastme kõhulahtisus.

Teised kahjustused

Ravi lõpetamist või katkestamist Tyverbiga võib kaaluda juhul, kui patsiendil tekivad NCI CTCAE järgi teise või kõrgema astme toksilised toimed. Juhul kui toksilised toimed leevenduvad kuni esimese astmeni või kaovad, võib ravi uuesti alustada annusega 1000 mg ööpäevas, kui manustada koos trastuzumabiga, 1250 mg ööpäevas, kui manustada koos kapetsitabiiniga, või 1500 mg ööpäevas, kui manustada koos aromataasi inhibiitoriga. Toksiliste toimete taasilmnemisel tuleb ravi Tyverbiga taasalustada vähendatud annusega (750 mg ööpäevas, kui manustada koos trastuzumabiga, 1000 mg ööpäevas, kui manustada koos kapetsitabiiniga, või 1250 mg ööpäevas, kui manustada koos

aromataasi inhibiitoriga).

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Ettevaatus on vajalik raske neerukahjustuse korral, kuna puudub Tyverbi kasutamise kogemus nendel patsientidel (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Ravi Tyverbiga tuleb lõpetada, kui maksafunktsiooni muutused on rasked, ning nendel patsientidel ei tohi ravi uuesti alustada (vt lõik 4.4).

Tyverbi manustamisel mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik ravimi kontsentratsiooni suurenemise tõttu. Andmed ravimi kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel on ebapiisavad, mistõttu ei ole võimalik anda soovitusi annuse kohandamiseks (vt lõik 5.2).

Eakad

Andmed Tyverbi/kapetsitabiini ja Tyverbi/trastuzumabi kasutamise kohta ≥ 65 -aastastel patsientidel on ebapiisavad.

III faasi kliinilises uuringus, kus Tyverbi kasutati kombinatsioonis letrosooliga, oli hormoonretseptor-positiivsete metastaatilise rinnavähiga patsientide üldarvust (ravikavatsuse populatsioon N= 642) 44% ≥ 65 aasta vanuseid. Kokkuvõttes ei täheldatud erinevusi Tyverbi ja letrosooli kombinatsiooni efektiivsuses ja ohutuses nende patsientide ja < 65 aasta vanuste patsientide vahel.

Lapsed

Tyverbi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Tyverbi manustatakse suukaudselt.

Tyverbi ööpäevast annust ei tohi jaotada mitmele manustamiskorrale. Tyverbi tuleb võtta vähemalt üks tund enne või vähemalt üks tund pärast sööki. Et vähendada individuaalset varieeruvust, tuleb Tyverbi alati manustada ühesuguses suhtes toiduga, näiteks alati üks tund enne sööki (vt lõigud 4.5 ja 5.2 teave imendumise kohta).

Unustatud annuseid ei tohi asendada ja annustamist peab jätkama järgmise ettenähtud ööpäevase annusega (vt lõik 4.9).

Tutvuge koosmanustatava ravimi omaduste kokkuvõttes toodud oluliste andmetega selle annustamise kohta, sealhulgas annuse vajaliku vähendamise, vastunäidustuste ja ohutusinformatsiooni kohta.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Andmed on näidanud, et Tyverb kombinatsioonis keemiaraviga on vähem efektiivne kui trastuzumab kombinatsioonis keemiaraviga.

Kardiotoksilisus

Lapatiniibi on seostatud LVEF-i langusega (vt lõik 4.8). Lapatiniibi ei ole sümptomaatilise südamepuudulikkusega patsientidel hinnatud. Ettevaatus on vajalik Tyverbi manustamisel patsientidele, kellel on kaasuvana vasaku vatsakese funktsiooni halvendavad seisundid (sealhulgas kaasuv potentsiaalselt kardiotoksiliste ravimite manustamine). Südamefunktsiooni tuleb hinnata, sealhulgas LVEF määrata kõikidel patsientidel enne ravi alustamist Tyverbiga, veendumaks, et patsiendi ravieelne LVEF jääb normi piiridesse. LVEF-i tuleb hinnata ravi ajal Tyverbiga ning jälgida, et väärtused ei langeks alla kriitilise piiri (vt lõik 4.2). Mõnel juhul võib LVEF-i vähenemine olla raske ja viia südamepuudulikkuseni. On kirjeldatud surmlõppega juhte, ehkki surma põhjuslikkus on ebaselge. Lapatiniibi kliinilise arendusprogrammi raames teostatud uuringutes täheldati kardiaalseid haigusjuhte, sh LVEF-i langust ligikaudu 1%-l patsientidest. Sümptomaatilist LVEF-i vähenemist täheldati ligikaudu 0,3%-l lapatiniibi saanud patsientidest. Kuid keskses uuringus, kus lapatiniibi manustati kombinatsioonis trastuzumabiga metastaatilise haiguse raviks, oli kardiaalsete haigusjuhtude, sh LVEF-i languse esinemissagedus suurem (7%) kui ainult lapatiniibi rühmas (2%). Selles uuringus täheldatud südame häired olid iseloomult ja raskuselt võrreldavad eelnevalt lapatiniibi puhul täheldatuga.

Kaugelearenenud soliidtuumoriga patsientidel läbi viidud spetsiifilises platseebokontrolliga ristuva üleehitusega uuringus näidati kontsentratsioonist sõltuvat QTc-intervalli pikenemist.

Ettevaatus on vajalik, kui Tyverbi manustatakse patsientidele, kelle seisundist tingituna võib QTc pikeneda (sealhulgas hüpokaleemia, hüpomagneemia ja kaasasündinud pika QT sündroom), kui samaaegselt manustatakse teadaolevalt QT-intervalli pikenemist põhjustavat ravimit, või kui lapatiniibi plasmakontsentratsioon võib suurened, näiteks tugeva CYP3A4 inhibiitori samaaegsel manustamisel. Enne ravi alustamist tuleb hüpokaleemia või hüpomagneemia korrigeerida. Enne ravi alustamist Tyverbiga ning üks kuni kaks nädalat pärast ravi alustamist tuleb teha elektrokardiogramm koos QT mõõtmisega. Kliinilise näidustuse korral, näiteks alustades samaaegselt QT-intervalli mõjutavat ravi või ravi, millel võib olla koostoime lapatiniibiga, tuleb samuti kaaluda EKG tegemist.

Interstitsiaalne kopsuhaigus ja pneumoniit

Lapatiniibi on seostatud kopsukoe kahjustusega, sealhulgas interstitsiaalse kopsuhaiguse ja pneumoniidiga (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida kopsukahjustuse sümptomite suhtes (hingeldus, köha, palavik) ja ravi tuleb katkestada patsientidel, kellel esinevad NCI CTCAE järgi kolmanda või kõrgema astme sümptomid. Kopsukahjustus võib olla raske ja põhjustada hingamispuudulikkust. On kirjeldatud surmlõppega juhte, ehkki surma põhjuslikkus on teadmata.

Hepatotoksilisus

Tyverbi kasutamisel on ilmnenud hepatotoksilisus, mis võib harvadel juhtudel lõppeda surmaga. Hepatotoksilisus võib ilmned päevi kuni mitmeid kuid pärast ravi alustamist. Ravi alustamisel tuleb patsiente nõustada hepatotoksilisuse võimalikkuse osas. Maksafunktsiooni (transaminaase, bilirubiini ja alkaalset fosfataasi) tuleb kontrollida enne ravi alustamist ning seejärel kord kuus või kliinilise näidustuse korral. Tyverbi manustamine tuleb lõpetada, kui maksafunktsiooni muutused on raskekujulised, ning nendel patsientidel ei tohi ravi uuesti alustada. Patsientidel, kes kannavad HLA alleele DQA1*02:01 ja DRB1*07:01, on suurem risk Tyverbiga seotud hepatotoksilisuse tekkeks. Tyverbi monoterapia suures randomiseeritud kliinilises uuringus (n=1194) oli raske maksakahjustuse (ALAT >5 korda kõrgem normivahemiku ülempiirist, NCI CTCAE 3. raskusaste) kumulatiivne esinemissagedus ühe raviaasta möödudes kokku 2,8%. DQA1*02:01 ja DRB1*07:01 alleeli kandjatel oli kumulatiivne esinemissagedus 10,3% ja mitte-kandjatel 0,5%. HLA riskialleelide kandlus on sage (15...25%) valge rassi, asiaatide, aafriklaste ja hispaaniakeelsete populatsioonide seas, kuid väiksem (1%) jaapanlastel.

Ettevaatus on vajalik Tyverbi määramisel mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele ja raske neerukahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Kõhulahtisus

Ravi ajal Tyverbiga on teatatud kõhulahtisusest, kaasa arvatud raskest kõhulahtisusest (vt lõik 4.8). Kõhulahtisus võib olla potentsiaalselt eluohtlik, kui sellega kaasnevad dehüdratsioon, neerupuudulikkus, neutropeenia ja/või elektrolüütide tasakaalu häired ning kirjeldatud on surmaga lõppenud juhtusid. Kõhulahtisus tekib üldjuhul Tyverb-ravi alguses; peaaegu pooltel kõhulahtisusega patsientidest tekib see esmakordselt 6 päeva jooksul. Kõhulahtisus kestab tavaliselt 4...5 päeva. Tyverbist tingitud kõhulahtisus on tavaliselt madala raskusastmega; NCI CTCAE 3. ja 4. astme raske kõhulahtisus tekib vastavalt < 10% ja < 1% patsientidest. Ravi alustamisel tuleb selgeks teha patsiendi tavaline sooletegevus ja teised sümptomid (nt palavik, krampidega valu, iiveldus, oksendamine, pearinglus ja janu), et ravi jooksul oleks võimalik muutused tuvastada ja et oleks lihtsam leida need patsiendid, kelle risk kõhulahtisuse tekkeks on suurem. Patsiente tuleb juhendada kõigist sooletegevuse muutustest kiiresti teada andma. Potentsiaalselt rasketel kõhulahtisuse juhtudel tuleb kaaluda neutrofiilide arvu ja kehatemperatuuri mõõtmist. Oluline on ennetada kõhulahtisust kõhulahtisuse vastaste ravimitega. Rasket kõhulahtisuse juhud võivad vajada suukaudset või veenisest elektrolüütide ja vedeliku manustamist, ravi antibiootikumide, nagu fluorokinoloonidega (eriti kui kõhulahtisus püsib üle 24 tunni, kaasneb palavik või 3. või 4. astme neutropeenia) ning ravi katkestamist või lõpetamist Tyverbiga (vt lõik 4.2 – annuse viivitus ja vähendamine – kõhulahtisus).

Rasket nahareaktsioonid

Tyverbi kasutamisel on teatatud rasketest nahareaktsioonidest. Kui esineb multiformse erüteemi või eluohtlike reaktsioonide, nagu Stevensi-Johnsoni sündroomi või toksilise epidermaalse nekrolüüsi (nt progresseeruv nahalööve, sageli koos villide või limaskestakahjustuste tekkega) kahtlus, tuleb ravi Tyverbiga lõpetada.

Samaaegne ravi CYP3A4 inhibiitorite või indutseerijatega

Lapatinibi ravi ajal tuleb vältida samaaegset ravi CYP3A4 indutseerijatega lapatinibi toime võimaliku vähenemise tõttu (vt lõik 4.5).

Lapatinibi ravi ajal tuleb vältida samaaegset ravi tugevate CYP3A4 inhibiitoritega lapatinibi toime võimaliku suurenemise tõttu (vt lõik 4.5).

Ravi ajal Tyverbiga tuleb vältida greibimahla tarvitamist (vt lõik 4.5).

Vältida tuleb Tyverbi manustamist koos kitsa terapeutilise vahemikuga suu kaudu manustatavate ravimitega, mis on CYP3A4 ja/või CYP2C8 substraadid (vt lõik 4.5).

Vältida tuleb samaaegset ravi mao pH-taset tõstvate ravimitega, sest lapatinibi lahustuvus ja imendumine võivad väheneda (vt lõik 4.5).

Tyverb sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite mõju lapatinibile

Lapatinib metaboliseerub peamiselt CYP3A kaudu (vt lõik 5.2).

Tervetel vabatahtlikel, kes said tugevat CYP3A4 inhibiitorit ketokonasooli annuses 200 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul, suurenes lapatinibi (100 mg ööpäevas) süsteemne kontsentratsioon ligikaudu 3,6 korda ja poolväärtusaeg 1,7 korda. Tyverbi koosmanustamist tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt ritonaviir, sakvinaviir, telitromütsiin, ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool,

posakonasool, nefasodoon) tuleb vältida. Tyverbi manustamisel koos mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega on vajalik ettevaatus ning patsienti tuleb hoolikalt jälgida kliiniliste kõrvaltoimete suhtes.

Tervetel vabatahtlikel, kes said CYP3A4 indutseerijat karbamasepiini annuses 100 mg kaks korda ööpäevas 3 päeva jooksul ja 200 mg kaks korda ööpäevas 17 päeva jooksul vähenes lapatiniibi süsteemne kontsentratsioon ligikaudu 72%. Tyverbi samaaegset manustamist teadaolevate CYP3A4 indutseerijatega (nt rifampitsiin, rifabutiin, karbamasepiin, fenütoiin või *Hypericum perforatum* [naistepuna]) tuleb vältida.

Lapatiniib on transportvalkude Pgp ja BCRP substraat. Nimetatud valkude inhibiitorid (ketokonasool, itrakonasool, kinidiin, verapamiil, tsüklosporiin ja erütromütsiin) ja indutseerijad (rifampitsiin ja naistepuna) võivad mõjutada lapatiniibi kontsentratsiooni ja/või jaotumist (vt lõik 5.2).

Lapatiniibi lahustuvus sõltub pH-st. Vältida tuleb samaaegset ravi mao pH-taset tõstvate ravimitega, sest lapatiniibi lahustuvus ja imendumine võivad väheneda. Eelravi prootonpumba inhibiitoriga (esomeprasool) vähendas lapatiniibi ekspositsiooni keskmiselt 27% (vahemik: 6...49%). Vanuse suurenedes, ligikaudu 40. kuni 60. eluaastat, see toime väheneb.

Lapatiniibi toime teistele ravimitele

Kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides inhibeerib lapatiniib *in vitro* ensüümi CYP3A4. Tyverbi manustamine koos suukaudse midasolaamiga viis midasolaami AUC ligikaudu 45% suurenemiseni. Midasolaami veenisisesel manustamisel AUC kliiniliselt olulist suurenemist ei täheldatud. Tyverbi ja kitsa terapeutilise vahemikuga suukaudsete CYP3A4 substraatide (nt tsisapriid, pimosiid ja kinidiin) koosmanustamist tuleb vältida (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Kliinilistelt olulistes kontsentratsioonides inhibeerib lapatiniib *in vitro* ensüümi CYP2C8. Tyverbi ja kitsa terapeutilise vahemikuga CYP2C8 substraatide (nt repagliniid) koosmanustamist tuleb vältida (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapatiniibi samaaegne manustamine koos intravenoosse paklitakseeliga suurendas ekspositsiooni paklitakseelile 23%, mis oli tingitud lapatiniibi inhibeerivast toimest ensüümile CYP2C8 ja/või transportvalgule Pgp. Kliinilistes uuringutes on selle kombinatsiooni kasutamisel täheldatud diarröa ja neutropeeniat esinemissageduse ja raskusastme suurenemist. Lapatiniibi samaaegsel manustamisel paklitakseeliga peab olema ettevaatlik.

Lapatiniibi samaaegne manustamine koos intravenoosse dotsetakseeliga ei mõjutanud oluliselt kummagi toimeaine AUC ega C_{max} -i väärtust. Samas suurenes dotsetakseeli poolt indutseeritud neutropeeniat esinemine.

Tyverbi manustamisel koos irinotekaaniga (kui seda manustati osana FOLFIRI raviskeemist) suurenes irinotekaan aktiivse metaboliidi SN-38 AUC ligikaudu 40%. Selle koostoime täpne mehhanism on teadmata, kuid arvatakse, et see on tingitud ühe või enama transportvalgu inhibeerimisest lapatiniibi poolt. Kui Tyverbi manustatakse koos irinotekaaniga, tuleb hoolega jälgida kõrvaltoimeid ja kaaluda irinotekaan annuse vähendamist.

Lapatiniib inhibeerib kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides *in vitro* transportvalku Pgp. Lapatiniibi samaaegne manustamine suukaudse digoksiiniga suurendas digoksiini AUC väärtust ligikaudu 80%. Lapatiniibi manustamisel koos transportvalgu Pgp substraatideks oleva kitsa terapeutilise vahemikuga ravimitega tuleb olla ettevaatlik ja kaaluda Pgp substraadi annuse vähendamist.

Lapatiniib inhibeerib *in vitro* transportvalke BCRP ja OATP1B1. Nimetatud toime kliinilist tähtsust ei ole hinnatud. On võimalik, et lapatiniib mõjutab BCRP (nt topotekaan) ja OATP1B1 (nt rosuvastatiin) substraatide farmakokineetikat (vt lõik 5.2).

Tyverbi ja kapetsitabiini, letrosooli või trastuzumabi koosmanustamine ei mõjutanud olulisel määral

nende ravimite (või kapetsitabiini metaboliitide) ega lapatiniibi farmakokineetikat.

Koostoimed toidu ja joogiga

Toiduga koosmanustamisel suureneb lapatiniibi biosaadavus sõltuvalt näiteks toidu rasvasisaldusest kuni 4 korda. Lisaks on toidu tüübist sõltuvalt biosaadavus ligikaudu 2...3 korda suurem, kui lapatiniibi manustatakse 1 tund pärast sööki võrreldes ravimi manustamisega 1 tund enne päeva esimest söögikorda (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Greibimahl võib inhibeerida sooleseinas ensüümi CYP3A4 ja suurendada lapatiniibi biosaadavust, mistõttu on seda soovitatav ravi ajal Tyverbiga vältida.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestuda võivaid naisi tuleb juhendada, et nad kasutaksid Tyverb-ravi ajal ja vähemalt 5 päeva jooksul pärast viimase annuse manustamist adekvaatseid rasestumisvastaseid vahendeid ja hoiduksid rasestumisest.

Rasedus

Tyverbi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimestele ei ole teada.

Tyverbi ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Tyverbi kasutamise ohutus imetamise ajal ei ole kindlaks tehtud. Ei ole teada, kas lapatiniib eritub rinnapiima. Rotipoegadel, kes said rinnapiima kaudu lapatiniibi, täheldati kasvu pidurdumist. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada ravi ajal Tyverbiga ja vähemalt 5 päeva jooksul pärast viimase annuse manustamist.

Fertiilsus

Puuduvad piisavad andmed Tyverbi kasutamise kohta fertiilses eas naistel.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tyverb ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Lapatiniibi farmakoloogiliste omaduste põhjal ei saa järeldada kahjulikku toimet reaktsioonikiirusele. Hinnates patsiendi suutlikkust sooritada kognitiivseid või tehnilisi võimeid ja otsustust nõudvaid tegevusi, tuleb arvestada patsiendi kliinilist seisundit ja lapatiniibi ohutusprofiili.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Lapatiniibi ohutust on hinnatud monoterapiana ja kombinatsioonis teiste erinevate keemiaravi skeemidega enam kui 20 000-l patsiendil mitmesuguste vähkkasvajate korral, kaasa arvatud 198-l patsiendil, kes said lapatiniibi ja kapetsitabiini kombinatsioonravi, 149-l patsiendil, kes said lapatiniibi ja trastuzumabi kombinatsioonravi ja 654-l patsiendil, kes said lapatiniibi kombinatsioonis letrosooliga (vt lõik 5.1).

Lapatiniibravi kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks (> 25%) olid seedetrakti häired (näiteks kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine) ja lööve. Palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia (PPE) oli

samuti sage (> 25%), kui lapatiniibi manustati kombinatsioonis kapetsitabiiniga. Lapatiniibi ja kapetsitabiini kombinatsioonravi saajatel oli PPE esinemissagedus kapetsitabiini monoterapiaga võrreldes sarnane. Kõige sagedam ravi katkestamist põhjustanud kõrvaltoime lapatiniibi manustamisel kombinatsioonis kapetsitabiini või letrosooliga oli kõhulahtisus.

Lapatiniibi ja trastuzumabi kombinatsioonraviga seoses ei ole täiendavaid kõrvaltoimeid kirjeldatud. Suurenenud oli kardiotoksilisuse esinemissagedus, kuid need ilmingud olid olemuselt ja raskuselt võrreldavad lapatiniibi kliinilises programmis kirjeldatuga (vt lõik 4.4 – kardiotoksilisus). Need andmed on saadud 149 patsiendilt, kes said seda kombinatsiooni keskses uuringus.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Lapatiniibi monoterapiaga või lapatiniibi ja kapetsitabiini, trastuzumabi või letrosooli kombinatsioonraviga on põhjuslikult seostatuna teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

Esinemissageduste hindamiseks on kasutusel järgmine klassifikatsioon: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($\geq 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Immuunsüsteemi häired	
Harv	Ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaksia (vt lõik 4.3)
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	Isutus
Psühhiaatrilised häired	
Väga sage	Unetus*
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	Peavalu [†]
Sage	Peavalu*
Südame häired	
Sage	Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni langus (vt lõik 4.2 – annuse vähendamine – südame häired ja lõik 4.4).
Teadmata	Ventrikulaarsed arütmiaid/ <i>torsades de pointes</i> , QT pikenemine elektokardiogrammil**
Vaskulaarsed häired	
Väga sage	Kuumahood [†]
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	Ninaverejooks [†] , köha [†] , hingeldus [†]
Aeg-ajalt	Interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit
Teadmata	Pulmonaalhüpertensioon**
Seedetrakti häired	
Väga sage	Kõhulahtisus, mis võib põhjustada vedelikupuudust (vt lõik 4.2 – annuse viivitus ja vähendamine – teised kahjustused ja lõik 4.4), iiveldus, oksendamine, düspepsia*, stomatiit*, kõhukinnisus*, kõhuvalu*
Sage	Kõhukinnisus [†]
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	Hüperbilirubineemia, hepatotoksilisus (vt lõik 4.4)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	Lööve (kaasa arvatud akneformne dermatiit) (vt lõik 4.2 – annuse viivitus ja vähendamine – teised kahjustused), nahakuivus [†] , palmar-plantaarne erütrodüsesteesia*, alopeetsia [†] , pruritus [†]
Sage	Küünekahjustused, sh paronühhia, nahafissuurid
Teadmata	Rasked nahareaktsioonid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN)**

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	Valu jäsemetes ^{*†} , seljavaalu ^{*†} , liigesvalu [†]
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	Väsimus, limaskestapõletik [*] , asteenia [†]

* Neid kõrvaltoimeid täheldati lapatiniibi manustamisel kombinatsioonis kapetsitabiiniga.

† Neid kõrvaltoimeid täheldati lapatiniibi manustamisel kombinatsioonis letrosooliga.

** Spontaansete teatistena ja kirjanduse andmetel kogutud kõrvaltoimed

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni langus ja QT-intervalli pikenemine

Ligikaudu 1%-l lapatiniibiga ravitud patsientidest on esinenud vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) langust, millest rohkem kui 70% on olnud asümptomaatilised. Rohkem kui 70%-l juhtudest LVEF-i langus normaliseerus või paranes: ligikaudu 60%-l juhtudest lapatiniibravi katkestamisel ja ligikaudu 40%-l juhtudest, kui lapatiniibravi jätkati. Sümptomaatilist LVEF-i langust täheldati ligikaudu 0,3%-l lapatiniibi monoterapiat või kombinatsiooni teiste vähivastaste ravimitega saanud patsientidest. Esinenud kõrvaltoimeteks olid hingeldus, südamepuudulikkus ja südamepekslemine. Kokku paranes 58% neist sümptomaatilistest patsientidest. Lapatiniibi ja kapetsitabiini kombinatsioonravi saanud patsientidel esines vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni langust 2,5%, kapetsitabiini monoterapiat grupis 1,0%. LVEF-i langust kirjeldati 3,1%-l patsientidest, kes said lapatiniibi kombinatsioonis letrosooliga, ning 1,3%-l patsientidest, kes said letrosooli koos platseeboga. LVEF-i langust kirjeldati 6,7%-l patsientidest, kes said lapatiniibi kombinatsioonis trastuzumabiga ning 2,1%-l ainult lapatiniibi saanud patsientidest.

Kaugelearenenud soliidtuumoriga patsientidel läbi viidud spetsiifilises QT-intervalli uuringus täheldati kontsentratsioonist sõltuvat QTcF pikenemist (maksimaalne keskmine $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 8,75 ms; 90% CI 4,08; 13,42) (vt lõik 4.4).

Kõhulahtisus

Kõhulahtisust esines ligikaudu 65%-l lapatiniibi ja kapetsitabiini kombinatsioonravi saanud patsientidest, 64%-l patsientidest, kes said lapatiniibi ja letrosooli kombinatsioonravi, ning 62%-l patsientidest, kes said lapatiniibi ja trastuzumabi kombinatsioonravi. Üldjuhul oli tegemist esimese või teise astme kõhulahtisusega, mis ei vajanud lapatiniibiga ravi katkestamist. Kõhulahtisus reageerib hästi ennetavale tegevusele (vt lõik 4.4). Siiski on kirjeldatud paari ägeda neerupuudulikkuse juhtu, mis on tekkinud kõhulahtisusest tingitud raske dehüdratsiooni tõttu.

Lööve

Löövet esines ligikaudu 28%-l lapatiniibi ja kapetsitabiini kombinatsioonravi, 45%-l lapatiniibi ja letrosooli kombinatsioonravi ning 23%-l lapatiniibi ja trastuzumabi kombinatsioonravi saanud patsientidest. Üldjuhul oli lööve kergekujuline ning ei vajanud lapatiniibravi katkestamist. Ravimit määravatel arstidel on soovitatav enne ravi ja ravi jooksul regulaarselt nahk üle vaadata. Patsientidel, kellel on nahareaktsioon, tuleb soovitada piirata kokkupuudet päikesevalgusega ja kanda nahale laia spektriga päikesekaitsevahendeid, mille päikesekaitsefaktor (SPF) oleks ≥ 30 . Nahareaktsiooni tekkimisel tuleb igal viisiidil teha kogu keha läbivaatus kuni ajani üks kuu pärast selle lahenemist. Ulatusliku või püsiva nahareaktsiooni korral tuleb patsiendid suunata dermatoloogile.

Hepatotoksilisus

Lapatiniibist tingitud hepatotoksilisuse risk oli seotud HLA alleelide DQA1*02:01 ja DRB1*07:01 kandlusega (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puudub spetsiifiline antidoot EGFR (ErbB1) ja/või HER2 (ErbB2) türosiini fosforüülimise inhibeerimise vastu. Kliinilistes uuringutes on lapatiniibi maksimaalne suukaudselt manustatud annus olnud 1800 mg üks kord ööpäevas.

Tyverbiga ravitud patsientidel on kirjeldatud asümptomaatilisi ja sümptomaatilisi üleannustamise juhtusid. Kuni 5000 mg lapatiniibi võtnud patsientidel on täheldatud lapatiniibiga seotud teadaolevaid kõrvaltoimeid (vt lõik 4.8) ning mõningatel juhtudel peanaha valulikkust ja/või limaskestapõletikku. Ühel patsiendil, kes võttis 9000 mg Tyverbi, täheldati ka siinustahhükardiat (muus osas oli EKG leid normaalne).

Lapatiniib ei eritu olulisel määral neerude kaudu ning seondub ulatuslikult plasmavalkudega, mistõttu hemodialüüs ei kiirenda lapatiniibi eritumist organismist.

Edasine ravi vastavalt kliinilistele näidustustele või riikliku mürgistuskeskuse (kui see on olemas) soovitudele.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakasvustõrjedad ained, inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2) türosiinkinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EH01.

Toimemehhanism

Lapatiniib (4-anilinokinasoliin) on aeglase vabanemisega (poolväärtusaeg suurem või võrdne kui 300 minutit) EGFR (ErbB1) ja HER2 (ErbB2) retseptorite rakusiseste türosiini kinaasi domeenide inhibiitor (hinnatavad K_i^{app} väärtused vastavalt 3 nM ja 13 nM). Lapatiniib inhibeerib ErbB-sõltuvate kasvajakasvude kasvu *in vitro* ja mitmetes loomudelites.

Lapatiniibi ja trastuzumabi kombinatsioon võib pakkuda täiendavaid toimemehhanisme ning samuti võimalikke mittekattuval resistentsusmehhanisme. Lapatiniibi kasvu pidurdavaid toimeid hinnati trastuzumabiga töödeldud rakuliinidel. Lapatiniib säilitas märkimisväärse aktiivsuse trastuzumabi sisaldavas keskkonnas pikaajaliseks kasvuks valitud HER2-üleekspressiooniga rinnavähi rakuliinide suhtes *in vitro* ning oli nendes rakuliinides sünergistlik kombinatsioonis trastuzumabiga.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kombinatsioonravi Tyverbi ja kapetsitabiiniga

Tyverbi ja kapetsitabiini kombinatsiooni ohutust ja efektiivsust hinnati rinnavähiga heas kliinilises seisundis patsientidel randomiseeritud III faasi uuringus. Registreeritud patsientidel oli HER2 üleekspressioon, lokaalselt kaugelearenenud või metastaatiline rinnavähk, mis oli progresseerunud pärast keemiaravi antratsükliini, taksaani või trastuzumabi sisaldavate raviskeemidega. Enne ravi alustamist Tyverbiga hinnati kõikidel patsientidel vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (kasutades ehokardiogrammi või MUGA [*multi-gated acquisition*]-uuringut), eesmärgiga tagada lubatud normide piires jäävad algsed LVEF-i väärtused. Selles kliinilises uuringus jälgiti ravi ajal Tyverbiga LVEF-i ligikaudu 8-nädalaste intervallidega, et kontrollida väärtuse püsimist suuremana

kui normi alumine piir. Suurem osa LVEF-i langustest (rohkem kui 60% juhtudest) esines esimese 9 ravinädala jooksul, kuigi pikaajalise mõju kohta olid saadaval vaid piiratud andmed.

Patsiendid randomiseeriti Tyverbi (püsi ravi 1250 mg üks kord ööpäevas) ja kapetsitabiini (2000 mg/m² 21-päevase tsükli jooksul päevadel 1...14) või kapetsitabiini monoterapiaga (2500 mg/m² 21-päevase tsükli jooksul päevadel 1...14) gruppi. Esmane tulemusnäitaja oli aeg progressioonini (TTP). Hindajateks olid uuringuarstid ja sõltumatu ekspertide kogu, kes ei olnud teadlikud kasutatavast ravist. Uuring katkestati eelnevalt kindlaksmääratud vaheanalüüsi tulemuste tõttu, mis näitasid TTP paranemist Tyverbi ja kapetsitabiini kombinatsioonravi grupis. Vaheanalüüsi ja registreerimise lõpetamise vahel värvati uuringusse veel 75 patsienti. Registreerimise lõpetamisel uurija poolt antud andmete analüüs on toodud järgnevas tabelis.

Tabel 1 Andmed aja kohta progresseerumiseni uuringust EGF100151 (Tyverb / kapetsitabiin)

	Uurija hinnang	
	Tyverb (1250 mg päevas) + kapetsitabiin (2000 mg/m² päevas 21-päevase tsükli päevadel 1...14)	Kapetsitabiin (2500 mg/m² päevas 21-päevase tsükli päevadel 1...14)
	(N = 198)	(N = 201)
TTP juhtude arv	121	126
Mediaanne TTP, nädalad	23,9	18,3
Riskitiheduste suhe	0,72	
(95% CI)	(0,56; 0,92)	
p-väärtus	0,008	

Ka sõltumatu hinnang andmetele näitas, et Tyverbi ja kapetsitabiini kombinatsioonravi pikendas oluliselt aega progressioonini (riskitiheduste suhe 0,57 [95% CI 0,43; 0,77] p=0,0001), võrreldes kapetsitabiini monoterapiaga.

Tabelis 2 on toodud kuni 28. septembrini 2007 saadud üldise elulemuse andmete uue analüüsi tulemused.

Tabel 2 Andmed üldise elulemuse kohta uuringust EGF100151 (Tyverb / kapetsitabiin)

	Tyverb (1250 mg päevas) + kapetsitabiin (2000 mg/m² päevas 21-päevase tsükli päevadel 1...14)	Kapetsitabiin (2500 mg/m² päevas 21-päevase tsükli päevadel 1...14)
	(N = 207)	(N = 201)
Surnud patsientide arv	148	154
Üldise elulemuse mediaan, nädalad	74,0	65,9
Riskitiheduste suhe	0,9	
(95% CI)	(0,71; 1,12)	
p-väärtus	0,3	

Kombinatsioonravi grupis esines 4 (2%) kesknärvisüsteemi progressiooni juhtu, võrreldes 13 (6%) juhuga kapetsitabiini monoterapiaga grupis.

On olemas andmed efektiivsuse ja ohutuse kohta Tyverbi kasutamisel kombinatsioonis kapetsitabiiniga ning trastuzumabi kasutamisel kombinatsioonis kapetsitabiiniga. Randomiseeritud III faasi uuringus (EGF111438) (N=540) võrreldi kahe raviskeemi toimet kesknärvisüsteemi haaratuse esinemissagedusele haiguse esimese retsidiveerumise korral naistel, kellel esines HER2 üleekspressiooniga metastaatiline rinnavähk. Patsiendid randomiseeriti saama kas Tyverbi 1250 mg

üks kord ööpäevas (pidevalt) pluss kapetsitabiini (2000 mg/m² ööpäevas 21-päevase tsükli 1.-14. päeval) või trastuzumabi (küllastusannus 8 mg/kg, millele järgnes 6 mg/kg manustamine infusiooni teel 3-nädalaste intervallide järel) pluss kapetsitabiini (2500 mg/m² ööpäevas 21-päevase tsükli 1.-14. päeval). Randomiseerimine stratifitseeriti eelneva trastuzumab-ravi ja metastaatilise haiguse tõttu eelnevalt saadud ravimite arvu järgi. Uuring peatati, sest vaheanalüüs (N=475) näitas kesknärvisüsteemi haaratuse väikest esinemissagedust ning trastuzumabi ja kapetsitabiini kombinatsiooni suuremat efektiivsust progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse osas (vt lõpliku analüüsi tulemused tabelis 3).

Tyverbi ja kapetsitabiini kombinatsiooni harus tekkisid haiguse esimese progresseerumise korral kesknärvisüsteemi metastaasid 8 patsiendil (3,2%) võrreldes 12 patsiendiga (4,8%) trastuzumabi ja kapetsitabiini harus.

Lapatinibi toime kesknärvisüsteemi metastaasidele

Objektiivse ravivastuse põhjal on demonstreeritud lapatinibi mõõdukat toimet kindlaks tehtud kesknärvisüsteemi metastaaside ravis. Toime kesknärvisüsteemi metastaaside vältimisel metastaatilise ja varajases staadiumis rinnavähi puhul on olnud piiratud.

Tabel 3 Uuri ja poolt hinnatud progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse analüüs

	Uuri ja poolt hinnatud progressioonivaba elulemus		Üldine elulemus	
	Tyverb (1250 mg/päev) + kapetsitabiin (2000 mg/m ² /päev 21-päevase tsükli päevadel 1...14)	Trastuzumab (küllastusannus 8 mg/kg, millele järgnes 6 mg/kg manustamine infusiooni teel 3-nädalaste intervallide järel) + kapetsitabiin (2500 mg/m ² /päev 21-päevase tsükli päevadel 1...14)	Tyverb (1250 mg/päev) + kapetsitabiin (2000 mg/m ² /päev 21-päevase tsükli päevadel 1...14)	Trastuzumab (küllastusannus 8 mg/kg, millele järgnes 6 mg/kg manustamine infusiooni teel 3-nädalaste intervallide järel) + kapetsitabiin (2500 mg/m ² /päev 21-päevase tsükli päevadel 1...14)
ITT populatsioon				
N	271	269	271	269
Juhtumiga isikute arv (%) ¹	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
Kaplan-Meieri hinnang, kuud ^a				
Mediaan (95% CI)	6,6 (5,7; 8,1)	8,0 (6,1; 8,9)	22,7 (19,5; -)	27,3 (23,7; -)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe ^b				
HR (95% CI)	1,30 (1,04; 1,64)		1,34 (0,95; 1,90)	
p-väärtus	0,021		0,095	
Isikud, kes olid saanud eelnevat ravi trastuzumabiga*				
N	167	159	167	159
Juhtumiga isikute arv (%) ¹	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Mediaan (95% CI)	6,6 (5,7; 8,3)	6,1 (5,7; 8,0)	22,7 (20,1;-)	27,3 (22,5; 33,6)
HR (95% CI)	1,13 (0,85; 1,50)		1,18 (0,76; 1,83)	
Isikud, kes ei olnud saanud eelnevat ravi trastuzumabiga*				
N	104	110	104	110
Juhtumiga isikute arv (%) ¹	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Mediaan (95% CI)	6,3 (5,6; 8,1)	10,9 (8,3; 15,0)	NE ² (14,6; -)	NE ² (21,6; -)
HR (95% CI)	1,70 (1,15; 2,50)		1,67 (0,94; 2,96)	
CI = usaldusvahemik				
a. Progressioonivaba elulemust (PFS) defineeriti kui aega randomiseerimisest haiguse progresseerumise või mis tahes põhjusel tekkinud surma varaseima kuupäevani või tsenseerimise kuupäevani.				
b. Ravi riskitiheduste suhte Pike'i hinnang: <1 näitab väiksemat riski Tyverbi pluss kapetsitabiini puhul võrreldes trastuzumabi pluss kapetsitabiiniga.				
1. PFS juhtum on haiguse progresseerumine või surm ning üldise elulemuse (OS) juhtum on mis tahes põhjusel tekkinud surm.				
2. NE=mediaani ei saavutatud.				
* Post hoc analüüs				

Tyverbi ja trastuzumabi kombinatsioonravi

Randomiseeritud uuringus hinnati lapatiniibi ja trastuzumabi kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust metastaatilise rinnavähi korral. Uuringusse sobivad patsiendid olid IV staadiumi ErbB2 geeni amplifikatsiooniga (või valgu üleekspressiooniga) metastaatilise rinnavähiga naised, kes olid saanud ravi antratsükliinide ja taksaanidega. Lisaks pidi uuringuplaani järgi patsientidel olema uurijate hinnangul tekkinud haiguse progresseerumine kõige viimati kasutatud trastuzumabi sisaldava raviskeemi kasutamisel metastaatilise haiguse raviks. Eelnevate trastuzumabi sisaldavate raviskeemide keskmine arv oli kolm. Patsiendid randomiseeriti saama kas suukaudset lapatiniibi annuses 1000 mg üks kord ööpäevas pluss trastuzumabi 4 mg/kg intravenoosse küllastusannusena, millele järgnes 2 mg/kg intravenoosne manustamine kord nädalas (N = 148), või suukaudset lapatiniibi annuses 1500 mg üks kord ööpäevas (N = 148). Patsiendid, kellel tekkis objektiivne haiguse progresseerumine pärast vähemalt 4 ravinädala vältel lapatiniibi monoteeraapia saamist, olid sobilikud üle minema kombinatsioonravile. 148 monoteeraapiat saanud patsiendist 77 (52%) otsustasid haiguse progresseerumise ajal kombinatsioonravi saamise kasuks.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (PFS) ning teised tulemusnäitajad olid ravivastuse määr ja üldine elulemus (OS). Vanuse mediaan oli 51 aastat ning 13% olid 65-aastased või vanemad. Üheksakümmend neli protsenti (94%) olid valge rassi esindajad. Enamikul patsientidest mõlemas ravirühmas esines vistseraalne haigus (215 [73%] patsienti kokku). Lisaks olid 150 patsienti (50%) hormoonretseptor-negatiivsed. Efektiivsuse tulemusnäitajate ja üldise elulemuse andmete kokkuvõte on toodud tabelis 4. Tabelis 5 on toodud ka eelnevalt määratletud stratifikatsioonifaktoril (hormoonretseptori staatus) põhinevad alarühma analüüsi tulemused.

Tabel 4 Progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse andmed (Tyverb/trastuzumab)

	Lapatiniib pluss trastuzumab (N = 148)	Lapatiniibi monoteeraapia (N = 148)
PFS mediaan¹, nädalad (95% CI)	12,0 (8,1; 16,0)	8,1 (7,6; 9,0)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,73 (0,57; 0,93)	
P-väärtus	0,008	
Ravivastuse määr, % (95% CI)	10,3 (5,9; 16,4)	6,9 (3,4; 12,3)
Surnud	105	113
Üldise elulemuse mediaan¹, kuud (95% CI)	14,0 (11,9; 17,2)	9,5 (7,6; 12,0)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,74 (0,57; 0,97)	
P-väärtus	0,026	

PFS = progressioonivaba elulemus; CI = usaldusvahemik.

¹Kaplan-Meieri hinnangväärtused

Tabel 5 Progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse kokkuvõte hormoonretseptor-negatiivsetega uuringutes

	PFS mediaan	OS mediaan
Lap+Tras	15,4 näd (8,4; 16,9)	17,2 kuud (13,9; 19,2)
Lap	8,2 näd (7,4; 9,3)	8,9 kuud (6,7; 11,8)
HR (95% CI)	0,73 (0,52; 1,03)	0,62 (0,42; 0,90)

Kombinatsioonravi Tyverbi ja letrosooliga

Tyverbi on uuritud kombinatsioonis letrosooliga hormoonretseptor-positiivse (östrogeenretseptor-positiivse [ER] ja / või progesteronretseptor-positiivse [PgR]) kaugelearenenud või metastaatilise

rinnavähi raviks postmenopausis naistel.

III faasi uuring (EGF30008) oli randomiseeritud, topeltprime ja platseebokontrolliga. Uuring värbas patsiente, kes varem metastaatilise haiguse tõttu ravi saanud ei olnud.

HER2 üleekspressiooniga populatsiooni hulgas oli ainult 2 patsienti, kes olid varem saanud trastuzumabi, 2 patsienti, kes olid varem saanud ravi aromataasi inhibiitoriga, ja ligikaudu pooled, kes olid saanud tamoksifeeni.

Patsiendid randomiseeriti saama letrosooli 2,5 mg üks kord ööpäevas ja Tyverbi 1500 mg üks kord ööpäevas või letrosooli koos platseeboga. Randomiseerimine kihitati haiguse paikme ja eelneva adjuvantse antiöstrogeenravi katkestamisest möödunud aja alusel. HER2-retseptori staatus määrati retrospektiivselt kesklabori analüüside alusel. Kõigist ravi saama randomiseeritud patsientidest esines 219-l patsiendil HER2-retseptori üleekspressiooniga kasvaja. Viimane oli efektiivsusanalüüsi eelnevalt määratletud esmane populatsioon. Uuringus oli 952 patsienti, kelle kasvajakasv olid HER2-negatiivsed, ja kokku 115 patsienti, kelle kasvaja HER2-staatus jäi kinnitamata (puudus kasvajakasv, analüüsi vastus või muul põhjusel).

HER2 üleekspressiooniga metastaatilise rinnavähiga patsientidel oli uurija määratud progressioonivaba elumuse letrosooli ja Tyverbi kombinatsiooni korral oluliselt suurem kui letrosooli ja platseebo korral. HER2-negatiivsel populatsioonil puudus progressioonivaba elumuse osas letrosooli ja Tyverbi kombinatsioonil eelis, võrrelduna letrosooli ja platseebo kombinatsiooniga (vt tabel 6).

Tabel 6 Andmed progressioonivaba elumuse kohta uuringust EGF30008 (Tyverb / letrosool)

	HER2 üleekspressiooniga populatsioon		HER2-negatiivne populatsioon	
	N = 111	N = 108	N = 478	N = 474
	Tyverb 1500 mg päevas + letrosool 2,5 mg päevas	Letrosool 2,5 mg päevas + platseebo	Tyverb 1500 mg päevas + letrosool 2,5 mg päevas	Letrosool 2,5 mg päevas + platseebo
Progressioonivaba elumuse mediaan, nädalad (95% CI)	35,4 (24,1; 39,4)	13,0 (12,0; 23,7)	59,7 (48,6; 69,7)	58,3 (47,9; 62,0)
Riskitiheduste suhe	0,71 (0,53; 0,96)		0,90 (0,77; 1,05)	
P-väärtus	0,019		0,188	
Objektiivne ravivastuse määr	27,9%	14,8%	32,6%	31,6%
Šansside suhe	0,4 (0,2; 0,9)		0,9 (0,7; 1,3)	
P-väärtus	0,021		0,26	
Kliinilise kasu määr	47,7%	28,7%	58,2%	31,6%
Šansside suhe	0,4 (0,2; 0,8)		1,0 (0,7; 1,2)	
P-väärtus	0,003		0,199	
CI = usaldusvahemik (confidence interval) HER2 üleekspressioon = IHC 3+ ja/või FISH-positiivsus; HER2-negatiivsus = IHC 0, 1+ või 2+ ja/või FISH-negatiivsus Kliinilise kasu määr defineeriti täieliku ja osalise ravivastuse ja stabiilse haigusena ≥6 kuu jooksul.				

Lõpliku progressioonivaba elumuse analüüsi (järelkontrolli aja mediaan 2,64 aastat) ajal ei olnud andmed üldise elumuse kohta veel valminud ning HER2-positiivses populatsioonis puudus ravigruppide vahel oluline erinevus; see ei muutunud täiendava järelkontrolli käigus (järelkontrolli aja

mediaan >7,5 aastat; tabel 7).

Tabel 7 Üldise elulemuse tulemused uuringust EGF30008 (ainult HER2-positiivses populatsioonis)

	Tyverb 1500 mg päevas + letrosool 2,5 mg päevas N = 111	Letrosool 2,5 mg päevas + platseebo N = 108
Kavandatud üldise elulemuse analüüs (viidi läbi lõpliku progressioonivaba elulemuse analüüsi ajal, 3. juuni 2008)		
Järelkontrolli aja mediaan (aastad)	2,64	2,64
Surmad (%)	50 (45)	54 (50)
Riskitiheduste suhe ^a (95% CI), p- väärtus ^b	0,77 (0,52; 1,14); 0,185	
Lõplik üldise elulemuse analüüs (<i>post-hoc</i> analüüs, 7. august 2013)		
Järelkontrolli aja mediaan (aastad)	7,78	7,55
Surmad (%)	86 (77)	78 (72)
Riskitiheduste suhe (95% CI), p- väärtus	0,97 (0,07; 1,33); 0,848	
Kaplan-Meieri analüüsi mediaanväärtused; riskitiheduste suhe ja p-väärtused on saadud Coxi regressioonimudelitest, kohandatud oluliste prognostiliste tegurite järgi.		
a. Ravi riskitiheduste suhte hinnang, kus <1 näitab väiksemat riski letrosooli 2,5 mg + lapatiniibi 1500 mg puhul võrreldes letrosooli 2,5 mg + platseeboga.		
b. Coxi regressioonimudeli p-väärtus, stratifitseerituna haiguse paikme ja eelneva adjuvantse ravi järgi skriiningu ajal.		

Südame elektrofüsioloogia

Lapatiniibi toimet QT-intervallile hinnati ühekordselt pimendatud platseebokontrolliga ühe järjestusega (platseebo ja raviaine) ristuva üleschitusega uuringus kaugelearenenud soliidtuumoriga patsientidel (EGF114271) (n=58). 4-päevase raviperioodi kestel manustati kolm identset platseeboannust, 1. päeva hommikul ja õhtul 12-tunnise vahega ning 2. päeva hommikul. Sellele järgnes kolm 2000 mg lapatiniibi annust, mis manustati samal moel. Mõõtmised, sh elektrokardiogramm (EKG), tehti uuringu alguses ning samadel ajahetkedel 2. päeval ja 4. päeval.

Hinnatavas populatsioonis (n=37) oli maksimaalne keskmine $\Delta\Delta\text{QTcF}$ (90% CI) 8,75 ms (4,08; 13,42) ning seda täheldati 10 tundi pärast kolmanda 2000 mg lapatiniibi annuse manustamist. $\Delta\Delta\text{QTcF}$ ületas 5 ms lävendi ning 90% CI ülemisel piiril 10 ms lävendit korduvalt. Farmakodünaamika populatsiooni (n=52) tulemused olid kooskõlas hinnatava populatsiooni tulemustega (maksimaalset $\Delta\Delta\text{QTcF}$ (90% CI) 7,91 ms (4,13; 11,68) täheldati 10 tundi pärast kolmanda 2000 mg lapatiniibi annuse manustamist).

Lapatiniibi plasmakontsentratsiooni ja $\Delta\Delta\text{QTcF}$ vahel on positiivne seos. Lapatiniibi maksimaalne keskmine plasmakontsentratsioon oli 3920 (3450...4460) ng/ml (geomeetriline keskmine/95% CI), olles suurem $C_{\text{max,ss}}$ geomeetrilisest keskmisest ja 95% CI väärtustest, mis saavutati soovitusliku annustamisrežiimi korral. Kui lapatiniibi manustada korduvalt ja koos toiduga (vt lõik 4.2 ja 5.2) või koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega, suureneb lapatiniibi maksimaalne plasmakontsentratsioon veelgi. Kui lapatiniibi manustatakse koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega, võib oodata QTc-intervalli pikenemist 16,1 ms (12,6...20,3 ms) võrra, mida on näidatud mudeldamisel.

Toidu mõju lapatiniibi ekspositsioonile

Toidu mõjul suureneb lapatiniibi biosaadavus ja seeläbi plasmakontsentratsioon sõltuvalt toidu

koostisest ja söömise ajast. Lapatiniibi manustamisel üks tund pärast sööki on ravimi süsteemne ekspositsioon ligikaudu 2...3 korda suurem kui ravimi manustamisel üks tund enne sööki (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Tyverbiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta rinnanäärme kartsinoomi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Lapatiniibi absoluutne biosaadavus suukaudsel manustamisel ei ole teada, kuid see on mittetäielik ja varieeruv (ligikaudu 70% variatsioonikoefitsient AUC puhul). Seerumikontsentratsioon saabub keskmiselt 0,25 tunniga (0...1,5 tundi). Lapatiniibi maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) saabub ligikaudu 4 tundi pärast manustamist. Päevane annus 1250 mg tagab püsikontsentratsiooni faasi geomeetrilise keskmise (variatsioonikoefitsient) C_{max} väärtuse 2,43 (76%) $\mu\text{g/ml}$ ja AUC väärtuse 36,2 (79%) $\mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$.

Lapatiniibi süsteemne kontsentratsioon suureneb toiduga koosmanustamisel. Lapatiniibi manustamisel koos madala rasvasisaldusega (5% rasva [500 kalorit]) või kõrge rasvasisaldusega (50% rasva [1000 kalorit]) toiduga suurenes AUC väärtus vastavalt 3 ja 4 korda (C_{max} ligikaudu 2,5 ja 3 korda kõrgem) võrreldes ravimi manustamisega tühja kõhuga. Lapatiniibi süsteemset ekspositsiooni mõjutab ka ravimi manustamise aeg söömise aja suhtes. Ravimi manustamisel 1 tund pärast madala või kõrge rasvasisaldusega einet olid keskmised AUC väärtused vastavalt ligikaudu 2 ja 3 korda kõrgemad kui ravimi manustamisel enne madala rasvasisaldusega hommikueinet.

Jaotumine

Lapatiniib seondub ulatuslikult (rohkem kui 99%) albumiini ja alfa-1 happelise glükoproteiiniga. *In vitro* uuringud näitavad, et lapatiniib on transporterite BCRP (ABCG1) ja p-glükoproteiini (ABCB1) substraat. Samuti on näidatud, et kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides inhibeerib lapatiniib *in vitro* (IC_{50} väärtus 2,3 $\mu\text{g/ml}$) väljavoolu transportereid, samuti maksa OATP 1B1 transporterit. Nimetatud toimete kliiniline tähtsus teiste ravimite farmakokineetikale või teiste vähivastaste ravimite farmakoloogilisele aktiivsusele ei ole teada.

Biotransformatsioon

Lapatiniib metaboliseeritakse peamiselt CYP3A4 ja CYP3A5 ning väga vähesel määral CYP2C19 ja CYP2C8 poolt mitmeteks oksüdeeritud metaboliitideks, millest ükski ei moodusta rohkem kui 14% väljaheitega erituvast annusest või 10% lapatiniibi plasmakontsentratsioonist.

Kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides inhibeerib lapatiniib *in vitro* ensüüme CYP3A (Ki 0,6 kuni 2,3 $\mu\text{g/ml}$) ja CYP2C8 (0,3 $\mu\text{g/ml}$). Lapatiniib ei inhibeerinud märkimisväärselt järgmisi inimese maksa mikrosoomides olevaid ensüüme: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2D6 või UGT ensüümid (*in vitro* IC_{50} väärtused võrdsed või suuremad kui 6,9 $\mu\text{g/ml}$).

Eritumine

Lapatiniibi poolväärtusaeg pärast ühekordse annuse manustamist pikeneb annuse suurendamisel. Lapatiniibi igapäevasel annustamisel saabub püsikontsentratsioon 6...7 päevaga, mis viitab efektiivsele 24-tunnisele poolväärtusajale. Lapatiniib elimineeritakse peamiselt CYP3A4/5 metabolismi kaudu. Eritumine võib vähesel määral toimuda sapiga. Peamiselt erituvad lapatiniib ja tema metaboliidid väljaheitega. Keskmiselt 27% (3...67%) suukaudselt manustatud annusest eritub muutumatul kujul väljaheitega. Vähem kui 2% suukaudselt manustatud annusest (muutumatu lapatiniib ja metaboliidid) eritub uriiniga.

Neerukahjustus

Lapatiniibi farmakokineetikat ei ole uuritud neerukahjustusega või hemodialüüsi patsientidel. Olemasolevate andmete põhjal ei ole annuse kohandamine vajalik kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel.

Maksakahjustus

Lapatiniibi farmakokineetikat uuriti mõõduka (n=8) või raske (n=4) maksakahjustusega patsientidel (vastavalt Child-Pugh väärtused 7...9 või üle 9) ja 8 tervel isikul. Pärast 100 mg lapatiniibi suukaudset manustamist suurenes lapatiniibi süsteemne kontsentratsioon (AUC) mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel vastavalt 56% ja 85%. Ettevaatus on vajalik lapatiniibi manustamisel maksakahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tiinetel rottidel ja küülikutel uuriti lapatiniibi annustes 30, 60 ja 120 mg/kg ööpäevas. Teratogeenseid toimeid ei täheldatud, kuigi ≥ 60 mg/kg ööpäevas (4 korda suurem kui eeldatav terapeutiline annus) manustamisel esines väiksemaid anomaaliaid (vasakpoolne nabaarter, kaela lisarioie ja enneaegne luustumine). Küülikutel seostati lapatiniibi annuseid 60 ja 120 mg/kg ööpäevas (vastavalt 8% ja 23% eeldatavast terapeutilisest annusest) emaslooma mürgistusega ning annust 120 mg/kg ööpäevas abordiga. Lapatiniibi manustamisel ≥ 60 mg/kg ööpäevas täheldati loote kaalu langust ja väiksemaid skeleti anomaaliaid. Rottide pre- ja postnataalse arengu uuringus täheldati annuste 60 mg/kg ööpäevas või rohkem (5 korda suurem kui eeldatav terapeutiline annus) manustamisel vastsündinu elulemuse langust ajavahemikul sünnist kuni 21. postnataalse päevani. Uuringus ei esinenud erinevusi annuse 20 mg/kg ööpäevas manustamisel.

Lapatiniibi suukaudse kartsinogeensuse uuringutes täheldati raskeid nahakahjustusi suurimate uuritud annuste puhul, mille tulemusena saavutatud ekspositsioonid AUC alusel olid hiirtel ja isastel rottidel kuni 2-kordsed ning emastel rottidel kuni 15-kordsed võrreldes üks kord ööpäevas 1250 mg lapatiniibi manustamisega inimestele. Hiirtel kartsinogeensuse ilmingud puudusid. Rottidel oli mesenteriaalsete lümfisõlmede healoomulise hemangioomi esinemissagedus mõnedes gruppides suurem kui kontrollloomadel. Emastel rottidel täheldati ka neeruinfarktide ja papillinekroosi sagenemist ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid 7...10 korda suuremad võrreldes üks kord ööpäevas 1250 mg lapatiniibi manustamisega inimestele. Nende leidude tähtsus inimesele ei ole teada.

Annused kuni 120 mg/kg ööpäevas (naissugu) ja 180 mg/kg ööpäevas (meessugu) (vastavalt 8 ja 3 korda suurem kui eeldatav terapeutiline annus) ei avaldanud mõju meessoost või naissoost rottide suguelundite funktsioonile, paaritumisele või viljakusele. Toime fertiilsusele ei ole teada. Mitmetes uuringutes, kaasa arvatud Hiina hamstri kromosoomi aberratsiooni uuringus, Ames'i uuringus, inimese lümfotsüütide kromosoomi aberratsiooni uuringus ja *in vivo* roti luuüdi kromosoomi aberratsiooni uuringus ei osutunud lapatiniib klastogeenseks ega mutageenseks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Povidoon (K30)
Naatriumtärklisgükolaat (tüüp A)
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Makrogool (400)
Polüsorbaat 80
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Blisterpakendid

2 aastat

Pudelid

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tyverb on saadaval blisterpakendites või pudelites.

Blisterpakendid

Tyverbi / kapetsitabiini kombinatsiooni annustamine

Iga Tyverbi pakend sisaldab 70 õhukese polümeerikattega tabletti fooliumblisrites (polüamiid / alumiinium / polüvinüülkloriid / alumiinium), igas blistris 10 tabletti. Igal blisterpakendil on keskel murdejoon, mis võimaldab blistri jagada päevaseks annuseks (5 tabletti).

Multipakendid sisaldavad 140 õhukese polümeerikattega tabletti (kahte 70 tabletiga pakendit).

Tyverbi / aromataasi inhibiitori kombinatsiooni annustamine

Iga Tyverbi pakend sisaldab 84 õhukese polümeerikattega tabletti fooliumblisrites (polüamiid / alumiinium / polüvinüülkloriid / alumiinium), igas blistris 12 tabletti. Igal blisterpakendil on keskel murdejoon, mis võimaldab blistri jagada päevaseks annuseks (6 tabletti).

Pudelid

Tyverb on saadaval ka kõrgtihedast polüetüleenist pudelites (HDPE), millel on lastekindel polüpropüleenkork ning mis sisaldavad 70, 84, 105 või 140 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/440/001-007

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10. juuni 2008
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. september 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

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

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Rumeenia

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP (14 PÄEVA ÜSIKPAKEND)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tyverb 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lapatinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab lapatiniibditosilaatmonohüdraati, mis võrdub 250 mg lapatiniibiga.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

70 õhukese polümeerikattega tabletti

84 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

tyverb 250 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP (28 PÄEVA, MULTIPAKEND)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tyverb 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lapatinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab lapatiniibditosilaatmonohüdraati, mis võrdub 250 mg lapatiniibiga.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

140 õhukese polümeerikattega tabletti
Multipakend: 140 õhukese polümeerikattega tabletti (kaks 70 tabletiga pakendit).

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/440/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

tyverb 250 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP (14 PÄEVA, 28-PÄEVASE MULTIPAKENDI OSA ilma *blue box*'ita)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tyverb 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lapatinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab lapatiniibditosilaatmonohüdraati, mis võrdub 250 mg lapatiniibiga.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

70 õhukese polümeerikattega tabletti

Multipakendi osa, ei saa müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/440/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

tyverb 250 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tyverb 250 mg tabletid
lapatinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP JA PUDELI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tyverb 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lapatinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab lapatiniibditosilaatmonohüdraati, mis vastab 250 mg lapatiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

70 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
105 õhukese polümeerikattega tabletti
140 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

tyverb 250 mg [ainult karbil]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

[ainult karbil]

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

[ainult karbil]

PC
SN
NN

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Tyverb 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid lapatiniib (*lapatinibum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tyverb ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tyverbi kasutamist
3. Kuidas Tyverbi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tyverbi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tyverb ja milleks seda kasutatakse

Tyverbi kasutatakse teatud rinnavähi tüüpide (*HER2 üleekspressiooniga rinnavähi*) raviks, mis on levinud esialgselt kasvaja kaugemale või teistesse organitesse (*kaugelearenenud või metastaatiline rinnavähk*). Ravim võib aeglustada või pidurdada vähirakkude kasvu või need hävitada.

Tyverbi määratakse kombinatsioonis ühe teise vähivastase ravimiga.

Tyverbi määratakse **kombinatsioonis kapetsitabiiniga** patsientidele, kes on varem saanud ravi kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi tõttu. Metastaatilise rinnavähi eelnev ravi peab olema sisaldanud trastuzumabi.

Tyverbi määratakse **kombinatsioonis trastuzumabiga** patsientidele, kellel on hormoonretseptor-negatiivne metastaatiline rinnavähk ja kes on varem saanud muud ravi kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi tõttu.

Tyverbi määratakse **kombinatsioonis mõne aromataasi inhibiitoriga** patsientidele, kellel on hormoon tundlik metastaatiline rinnavähk (rinnavähk, mille kasv on hormoonide olemasolu korral tõenäolisem) ja kellele antud hetkel keemiaravi ei plaanita.

Informatsioon nende ravimite kohta on toodud eraldi pakendi infolehtedel. **Küsige oma arstilt** informatsiooni nende teiste ravimite kohta.

2. Mida on vaja teada enne Tyverbi võtmist

Tyverbi ei tohi võtta

- kui olete lapatiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Teie arst teeb uuringuid, et kontrollida teie südame tööd enne Tyverbiga ravi alustamist ja ravi ajal.

Rääkige oma arstile enne Tyverbi kasutamist, **kui teil on diagnoositud mõni südamehaigus.**

Enne Tyverbi kasutamist peab teie arst teadma:

- kui teil on kopsuhaigus
- kui teil on kopsupõletik
- kui teil on **probleeme maksaga**
- kui teil on **probleeme neerudega**
- kui teil on kõhulahtisus (vt lõik 4).

Teie arst teeb analüüse, et kontrollida teie maksa tööd enne Tyverbiga ravi alustamist ja ravi ajal.

Rääkige oma arstile, kui eelnev kehtib teie kohta.

Tõsised nahareaktsioonid

Tyverbi kasutamisel on täheldatud tõsiseid nahareaktsioone. Sümptomiteks võivad olla nahalööve, villid ja naha mahakoorumine.

Kui teil tekib mõni nimetatud sümptomitest, rääkige sellest oma arstile niipea või võimalik.

Muud ravimid ja Tyverb

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud taimseid ravimeid või teisi ilma retseptita ostetud ravimeid.

Eriti oluline on teavitada oma arsti, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud järgmisi ravimeid. Mõned ravimid võivad mõjutada Tyverbi toimet või vastupidi. Nendeks ravimiteks on mõned järgmistesse ravigruppidesse kuuluvad ravimid:

- naistepuna – ravimtaime ekstrakt, mida kasutatakse **depressiooni** raviks
- erütromütsiin, ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool, rifabutiin, rifampitsiin, telitromütsiin – ravimid, mida kasutatakse **infektsioonide** raviks
- tsüklosporiin – ravim, mida kasutatakse **immuunsüsteemi pärssimiseks**, näiteks elundisiirdamise järgselt
- ritonaviir, sakvinaaviir – ravimid, mida kasutatakse **HIV nakkuse** raviks
- fenütoiin, karbamasepiin – ravimid, mida kasutatakse **krampide** raviks
- tsisapriid – ravim, mida kasutatakse teatud **seedetrakti haiguste** raviks
- pimosiid – ravim, mida kasutatakse teatud **vaimuhaiguste** raviks
- kinidiin, digoksiin – ravimid, mida kasutatakse teatud **südamehaiguste** raviks
- repagliniid – ravim, mida kasutatakse **diabeedi** raviks
- verapamiil – ravim, mida kasutatakse **kõrge vererõhu** või **südameprobleemide** (*stenokardia*) raviks
- nefasodoon – ravim, mida kasutatakse **depressiooni** raviks
- topotekaan, paklitakseel, irinotekaan, dotsetakseel – ravimid, mida kasutatakse teatud **kasvajate** raviks
- rosuvastatiin – ravim, mida kasutatakse **kõrge kolesterooli** langetamiseks
- maohappesust vähendavad ravimid – kasutatakse **maohaavandite** või **seedehäirete** raviks

Rääkige oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud nimetatud ravimeid.

Teie arst vaatab üle, milliseid ravimeid te kasutate ja kontrollib, et te ei kasutaks ravimeid, mida ei ole lubatud koos Tyverbiga võtta. Teie arst annab nõu saadaval olevate alternatiivsete ravimite osas.

Tyverb koos toidu ja joogiga

Ärge jooge Tyverbi ravi ajal greibimahla. See võib mõjutada ravimi toimet.

Rasedus ja imetamine

Tyverbi toime rasedusele ei ole teada. Ärge kasutage Tyverbi, kui te olete rase, välja arvatud juhul, kui arst seda soovitab.

- Rääkige oma arstile, kui te olete rase või plaanite rasedust.
- Kasutage usaldusväärset rasestumisvastast vahendit, vältimaks rasestumist Tyverb-ravi ajal ja vähemalt 5 päeva jooksul pärast viimase annuse manustamist.
- Rääkige oma arstile, kui te rasestute Tyverbiga ravi ajal.

Ei ole teada, kas Tyverb eritub rinnapiima. Ärge toitke last rinnaga Tyverbi kasutamise ajal ja vähemalt 5 päeva jooksul pärast viimase annuse manustamist.

- Rääkige oma arstile, kui te imetate või plaanite imetada.

Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Tyverbi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Jälgige oma võimet juhtida mootorsõidukit või läbi viia teisi suuremat keskendumisvõimet nõudvaid ülesandeid. Tyverbi kõrvaltoimete tõttu võib muutuda teie suutlikkus juhtida autot või töötada masinatega. Võimalikke mõjusid kirjeldatakse lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”.

Tyverb sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Tyverbi võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tyverbi õige annuse otsustab teie arst sõltuvalt sellest, millist tüüpi rinnavähki ravitakse.

Kui teile määratakse Tyverb kombinatsioonis kapetsitabiiniga, on tavaline annus **5 tabletti Tyverbi ööpäevas** ühe annusena.

Kui teile määratakse Tyverb kombinatsioonis trastuzumabiga, on tavaline annus **4 tabletti Tyverbi ööpäevas** ühe annusena.

Kui teile määratakse Tyverb kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga, on tavaline annus **6 tabletti Tyverbi ööpäevas** ühe annusena.

Võtke määratud annus iga päev arsti poolt määratud aja jooksul.

Teie arst ütleb teile ka teie teise vähivastase ravimi annuse ja räägib, kuidas seda võtta.

Tablettide võtmine

- Neelake tabletid tervelt koos veega üksteise järel iga päev ühel ja samal ajal.
- Võtke Tyverbi vähemalt üks tund enne või vähemalt üks tund pärast sööki. Võtke Tyverbi iga päev samal ajal ühesuguses suhtes söömisega – näiteks võtke tablett alati üks tund enne

hommikusööki.

Tyverbi võtmise ajal

- Sõltuvalt teil esinevatest kõrvaltoimetest võib arst soovitada annust vähendada või ajutiselt ravi katkestada.
- Arst teeb ka uuringud südame- ja maksatalitluse kontrollimiseks enne Tyverb-ravi alustamist ja ravi ajal.

Kui te võtate Tyverbi rohkem, kui ette nähtud

Võtke otsekohe ühendust arsti või apteekriga. Võimalusel näidake neile ravimikarpi.

Kui te unustate Tyverbi võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke järgmine annus ettenähtud ajal.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Raske allergiline reaktsioon on harva esinev kõrvaltoime (võib ilmned kuni ühel inimesel 1000-st), mis võib tekkida kiiresti.

Sümptomid võivad olla järgmised:

- nahalööve (sealhulgas sügelev, ümbritsevast nahapinnast kõrgem lööve)
- ebaharilik vilistav hingamine või hingamisraskus
- silmalaugude, huulte või keele turse
- lihas- või liigesvalu
- kokkukukkumine ehk minestus.

Rääkige otsekohe oma arstile, kui teil tekib mõni nendest sümptomitest. Ärge rohkem tablette võtke.

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- kõhulahtisus (mis võib põhjustada vedelikupuudust ja põhjustada raskemaid tüsistusi)
Teavitage oma arsti otsekohe esimesest kõhulahtisuse nähust, sest tähtis on seda koheselt raviga. Samuti tuleb arsti otsekohe teavitada sellest, kui kõhulahtisus süveneb. Rohkem nõuandeid kõhulahtisuse riski vähendamise kohta on toodud lõigu 4 lõpus.
- lööve, naha kuivus, sügelus
Öelge oma arstile, kui teil tekib nahalööve. Rohkem nõuandeid nahalööbe riski vähendamise kohta on toodud lõigu 4 lõpus.

Teised väga sagedased kõrvaltoimed

- söögiisu kadumine
- iiveldus
- oksendamine
- lööve
- väsimus, nõrkustunne
- seedehäired
- kõhukinnisus
- suu valulikkus/haavandid suuõõnes
- kõhuvalu

- uinumisraskused
- seljavalu
- valu kätes ja jalgades
- valu liigestes ja seljas
- nahareaktsioon peopesadel ja jalataldadel (kaasa arvatud surisemine, tuimus, valu, turse või punetus)
- köha, õhupuudus
- peavalu
- ninaverejooks
- kuumahood
- juuste ebaharilik väljalangemine või hõrenemine

Rääkige oma arstile, kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või häirivaks.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- mõju südametegevusele;

Enamikel juhtudel ei kaasne mõjuga südametegevusele mingeid sümptomeid. Kui teil tekivad selle kõrvaltoimega seotud sümptomid, siis on need tõenäoliselt ebaregulaarne südametegevus ja õhupuudus.

- maksaprobleemid, mis võivad põhjustada sügelust, naha ja silmavalgete kollasust (*ikterus*), uriini tumenemist või valu või ebamugavustunnet paremal pool ülakõhus
- küünekahjustused – näiteks küünevallide valulik põletik ja turse
- nahafissuurid (sügavad nahalõhed või lõhenenud nahk)

Rääkige oma arstile, kui teil tekib mõni nimetatud kõrvaltoimetest.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- ravist tingitud kopsupõletik, mis võib põhjustada õhupuudust või köha
- Rääkige otsekohe oma arstile**, kui teil tekib ükskõik kumb nimetatud kõrvaltoimetest.

Teised aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed on:

- maksatalitluse häiretele viitavad vereanalüüsi tulemused (tavaliselt kergekujulised ja mööduvad)

Harvaesinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st):

- rasked allergilised reaktsioonid (*vt lõigu 4 algus*)

Mõnede kõrvaltoimete esinemissagedus on teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andemete alusel):

- ebaregulaarne südamerütm (südame elektrilise aktiivsuse muutused)
- tõsised nahareaktsioonid, milleks võivad olla: lööve, nahapunetus, villid huultel, silmadel või suus, naha koorumine, palavik või nende nähtude mis tahes kombinatsioon
- kopsuvereringe hüpertensioon (vererõhu kõrgenemine kopsuarterites)

Kui teil tekivad mõned muud kõrvaltoimed

Teavitage oma arsti või apteekrit sellest, kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõhulahtisuse ja nahalööbe riski vähendamine

Tyverb võib põhjustada rasket kõhulahtisust

Kui Teil Tyverbi võtmise ajal tekib kõhulahtisus:

- jooge rohkelt vedelikku (8 kuni 10 klaasi päevas), näiteks vett, spordijooke või teisi selgeid vedelikke;
- sööge rasvase või vürtsika toidu asemel madala rasva- ja kõrge valgusisaldusega toitu;
- sööge toore juurvilja asemel keedetud juurvilja ning eemaldage puuviljadelt enne söömist nahk;
- vältige piima ja piimatooted (sealhulgas jäätist);
- vältige taimseid toidulisandeid (mõned võivad põhjustada kõhulahtisust).

Rääkige oma arstile, kui kõhulahtisus püsib.

Tyverb võib põhjustada nahalöövet

Arst kontrollib teie nahka enne ravi ja ravi jooksul.

Tundliku naha eest hoolitsemiseks:

- peske käsi seebivaba puhastusvahendiga;
- kasutage lõhnatuid hüpoallergeenseid kosmeetikavahendeid;
- kasutage päikesekaitsevahendeid (päikesekaitsefaktor [SPF] 30 või kõrgem).

Rääkige oma arstile, kui teil tekib nahalööve.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tyverbi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril või pudelil ja karbil.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tyverb sisaldab

- Tyverbi toimeaine on lapatiniib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab lapatiniibditosülaatmonohüdraati, mis võrdub 250 mg lapatiniibiga.
- Teised koostisosad on: mikrokristalliline tselluloos, povidoon (K30), naatriumtärklisglükolaat (tüüp A), magneesiumstearaat, hüpromelloos, titaandioksiid (E171), makrogool (400), polüsorbaat 80, kollane raudoksiid (E172) ja punane raudoksiid (E172).

Kuidas Tyverb välja näeb ja pakendi sisu

Tyverb õhukese polümeerikattega tabletid on ovaalsed kaksikkumerad kollased tabletid, mille ühele

küljele on märgitud 'GS XJG'.

Tyverb on saadaval blisterpakendites või pudelites.

Blisterpakendid

Iga Tyverbi pakend sisaldab 70 või 84 tabletti alumiiniumfooliumist blisterpakendis, igas blistris 10 või 12 tabletti. Igal fooliumpakendil on keskel murdejoon, mis võimaldab selle jagada kaheks blistriks, millest kummaski on sõltuvalt pakendi suurusest 5 või 6 tabletti.

Tyverb on saadaval ka multipakendites, mis sisaldavad 140 kaetud tabletti kahes pakendis, kummaski 70 tabletti.

Pudelid

Tyverb on saadaval ka plastmasspudelites, mis sisaldavad 70, 84, 105 või 140 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

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

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Rumeenia

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

Sverige

Novartis Sverige AB

Tel: +46 8 732 32 00

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.