I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tyverb 250 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

250 mg lapatinibet tartalmaz (lapatinib-ditozilát-monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Ovális, mindkét oldalán domború, sárga filmbevonatú tabletta, egyik oldalán „GS XJG” bevéséssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Tyverb olyan emlőkarcinómás felnőtt betegek kezelésére javallt, akiknek a tumora HER2 (ErbB2) overexpressziót mutat:

- kapecitabinnal kombinációban, olyan betegeknél, akiknek az előrehaladott vagy metasztatikus betegsége progressziót mutat a megelőző kezelést követően, amelynek antraciklineket és taxánokat kellett tartalmaznia, továbbá ezeknek a betegeknek metasztatikus betegségükre trasztuzumabot kellett kapniuk (lásd 5.1 pont).

- trasztuzumabbal kombinációban olyan betegeknél, akik olyan hormonreceptor-negatív metasztatikus betegségben szenvednek, amely kemoterápiával kombináltan alkalmazott korábbi trasztuzumab kezelés(ek) mellett progressziót mutatott (lásd 5.1 pont).

- egy aromatáz-inhibitorral kombinációban olyan, hormonreceptor pozitív, metasztatikus betegségben szenvedő posztmenopauzás nőknél, akiket aktuálisan nem szándékoznak kemoterápiával kezelni. A regisztrációs vizsgálatban szereplő betegek korábban nem kaptak sem trasztuzumab-, sem aromatáz-inhibitor-kezelést (lásd 4.4 és 5.1 pont). Ennél a betegpopulációnál nem állnak rendelkezésre adatok e kombináció hatásosságáról a trasztuzumab aromatáz-inhibitorral való kombinációjával összehasonlítva.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Tyverb-kezelést csak olyan orvos kezdheti el, aki gyakorlattal rendelkezik a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában.

A HER2 (ErbB2) overexpressziót az IHC3+ vagy a génamplifikációval megerősített IHC2+ vagy csak a génamplifikáció igazolja. A HER2-státusz meghatározására pontos és validált módszereket kell alkalmazni.

Adagolás

A Tyverb/kapecitabin kombináció adagolása

A Tyverb ajánlott adagja 1250 mg (azaz öt tabletta) naponta egyszer, folyamatosan alkalmazva.

A kapecitabin ajánlott adagja 2000 mg/testfelület m^2/nap, két adagban, 12 óránként bevéve a 21 napos ciklus 1.–14. napján (lásd 5.1 pont). A kapecitabint táplálékkal vagy az étkezés után 30 percen belül kell bevenni. Kérjük, olvassa el a kapecitabin teljes alkalmazási előírását.

Tyverb/trasztuzumab kombináció adagolása

A Tyverb ajánlott adagja 1000 mg (azaz négy tabletta) naponta egyszer, folyamatosan alkalmazva.

A trasztuzumab ajánlott adagja 4 mg/ttkg intravénás telítő dózisként alkalmazva, amelyet hetente 2 mg/ttkg-os intravénás dózisok követnek (lásd 5.1 pont). Kérjük, olvassa el a trasztuzumab teljes alkalmazási előírását.

A Tyverb/aromatáz-inhibitor kombináció adagolása

A Tyverb ajánlott adagja 1500 mg (azaz hat tabletta) naponta egyszer, folyamatosan.

Kérjük, az adagolás részleteit illetően olvassa el az együtt adott aromatáz-inhibitor teljes alkalmazási előírását.

Az adagolás halasztása és dóziscsökkentés

Cardialis események

A Tyverb-kezelést meg kell szakítani, ha a Nemzeti Rákellenes Intézet Mellékhatásokra vonatkozó Közös Terminológiai Kritériumai (NCI CTCAE) alapján 3-as vagy ennél magasabb fokozatú csökkent balkamrai ejekciós frakció (LVEF; left ventricular ejection fraction) tünetei jelentkeznek, vagy az LVEF a szokott normálérték alá esik (lásd 4.4 pont). A Tyverb-kezelés legalább 2 hét elteltével csökkentett adaggal (750 mg/nap trasztuzumabbal történő együttadás, 1000 mg/nap kapecitabinnal történő együttadás vagy 1250 mg/nap aromatáz-inhibitorral történő együttadás esetén) tovább folytatható, ha az LVEF-érték normalizálódik, és ha a beteg tünetmentessé válik.

Intersticiális tüdőbetegség/pneumonitis

A Tyverb-kezelést meg kell szakítani azoknál a betegeknél, akiknél az NCI CTCAE szerinti 3-as vagy ennél magasabb fokozatú pulmonális tünetek jelentkeznek (lásd 4.4 pont).

Hasmenés

A Tyverb adagolását fel kell függeszteni NCI CTCAE 3. fokozatú, vagy 1., illetve 2. fokozatú, szövődményekkel járó (közepesen súlyos vagy súlyos hasi görcsök, NCI CTCAE 2. fokozatúnál nagyobb vagy annak megfelelő mértékű émelygés vagy hányás) hasmenés, csökkent teljesítmény státusz, láz, sepsis, neutropenia, nyilvánvaló vérzés vagy dehidráció) esetén (lásd 4.4 és 4.8 pont). A Tyverb alkalmazása alacsonyabb (1000 mg/napról 750 mg/napra, 1250 mg/napról 1000 mg/napra vagy 1500 mg/napról 1250 mg/napra csökkentett) dózis mellett újrakezdhető, ha a hasmenés 1. fokozatúra vagy az alá csökken. A Tyverb adagolását végleg abba kell hagyni NCI CTCAE 4. fokozatú hasmenés esetén.

Egyéb toxikus tünetek

A Tyverb-kezelés megszakítását vagy felfüggesztését kell mérlegelni, ha az NCI CTCAE szerinti 2-es vagy ennél magasabb fokozatú toxikus tünetek jelentkeznek. Ha a toxikus tünetek 1-es vagy ennél alacsonyabb fokozatra enyhülnek, az adagolást trasztuzumabbal történő együttadás esetén 1000 mg/nap adaggal, kapecitabinnal történő együttadás esetén 1250 mg/nap adaggal, vagy aromatáz-inhibitorral történő együttadás esetén 1500 mg/nap adaggal újra lehet indítani. Ha a toxicitás visszatér, a Tyverb-kezelést alacsonyabb dózissal (750 mg/nap trasztuzumabbal történő együttadás, 1000 mg/nap kapecitabinnal történő együttadás vagy 1250 mg/nap aromatáz-inhibitorral történő együttadás esetén) kell újra elkezdeni.

Vesekárosodás

Nem szükséges dózismódosítás enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén. Óvatosság szükséges súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, mivel ebben a populációban nincsenek tapasztalatok a Tyverb-bel (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

A Tyverb adását le kell állítani, ha a májfunkció romlása jelentős, és a betegeket nem szabad ismét kezelni (lásd 4.4 pont).

Közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén a fokozott gyógyszerexpozíció miatt a Tyverb-et óvatosan kell alkalmazni. Májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan nem áll rendelkezésre elegendő adat egy dózismódosítási javaslat kialakításához (lásd 5.2 pont).

Idősek

65 éves vagy ennél idősebb betegek esetében a Tyverb/kapecitabin és Tyverb/trasztuzumab alkalmazásával kapcsolatban korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

Abban a III. fázisú klinikai vizsgálatban, amelyben a Tyverb-et letrozollal kombinációban alkalmazták, a kezelt hormonreceptor-pozitív metasztatikus emlőkarcinómás betegek (a kezelésbe bevont betegek – ITT N = 642) 44%-a 65 éves vagy ennél idősebb volt. Ezeknél a betegeknél a 65 évesnél fiatalabb betegekhez képest összességében nem tapasztaltak különbséget a Tyverb és a letrozol kombinációjának hatásosságában és biztonságosságában.

Gyermekek és serdülők

A Tyverb biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Tyverb szájon át alkalmazandó.

A Tyverb napi dózisa nem osztható szét. A Tyverb-et legalább egy órával étkezés előtt vagy után kell bevenni. Egy adott betegnél a variabilitás minimalizálása érdekében a Tyverb étkezéshez viszonyított bevételét standardizálni kell, például mindig egy étkezés előtt egy órával kell bevenni (lásd 4.5 és 5.2 pont, a felszívódásra vonatkozó információk).

A kihagyott dózisokat nem szabad pótolni, és az adagolást a következő előírt napi adaggal kell folytatni (lásd 4.9 pont).

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek teljes alkalmazási előírását át kell tanulmányozni az adagolás releváns részleteit illetően, beleértve minden dóziscsökkentést, ellenjavallatot és biztonságossági információt.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az adatok azt mutatták, hogy a Tyverb kemoterápiával kombinálva kevésbé hatásos, mint a trasztuzumab kemoterápiával kombinálva.

Cardiotoxicitás

A lapatinibbel kapcsolatban a balkamrai ejekciós frakció („left ventricular ejection fraction" – LVEF) csökkenését jelentették (lásd 4.8 pont). A lapatinibet nem vizsgálták tünetekkel járó szívelégtelenségben szenvedő betegeknél. Óvatosan kell eljárni, amikor a Tyverb-et olyan betegeknek adják, akik olyan betegségben szenvednek, ami ronthatja a balkamra funkciójukat (beleértve a potenciálisan kardiotoxikus gyógyszerekkel történő együttadást). A Tyverb-kezelés megkezdése előtt valamennyi betegnél értékelni kell a kardiális funkciót, beleértve az LVEF meghatározását, annak biztosítása érdekében, hogy a beteg kiindulási LVEF-értéke a szokott normálértékeken belül legyen. Annak biztosítása érdekében, hogy az LVEF-érték ne csökkenhessen elfogadhatatlan szintre, az LVEF ellenőrzését a Tyverb-kezelés során is folytatni kell (lásd 4.2 pont). Néhány esetben az LVEF csökkenése súlyos lehet, és szívelégtelenséghez vezethet. Beszámoltak fatális esetekről, a halál oka bizonytalan. A lapatinib klinikai fejlesztési programja során végzett vizsgálatokban a betegek kb. 1%-ánál jelentettek kardiális eseményeket, beleértve a balkamrai ejekciós frakció (LVEF) csökkenését. Tünetekkel járó LVEF csökkenést a lapatinibet kapó betegek kb. 0,3%-ánál figyeltek meg. Ugyanakkor, amikor a lapatinibet trasztuzumabbal kombinációban adták metasztatikus állapot kezelésére, a pivotális vizsgálatban a kardiális események incidenciája – beleértve az LVEF csökkenést is – magasabb volt (7%) a csak lapatinib tartalmú karhoz viszonyítva (2%). Az ebben a tanulmányban megfigyelt szívvel kapcsolatos események jellegüket és súlyosságukat tekintve összevethetők voltak azokkal, amiket korábban a lapatinibbel észleltek.

A QTc-szakasz koncentrációfüggő megnyúlását igazolták előrehaladott szolid tumoros betegeknél egy célzott, placebo-kontrollos, keresztezett vizsgálatban.

Óvatosan kell eljárni, amikor a Tyverb-et olyan betegeknek adják, akik olyan betegségben szenvednek, amely a QT-szakasz megnyúlását okozhatja (pl. hypokalaemia, hypomagnesaemia és veleszületett hosszú QT-szindróma) olyan, egyéb gyógyszerek együttadása, melyekről köztudott, hogy a QT-szakasz negnyúlását okozzák vagy olyan körülmények, amelyekről köztudott, hogy a lapatinib expozícióját növelik, mint például erős CYP3A4 gátlók együttes adása). A hypokalaemiát vagy a hypomagnesaemiát a kezelés előtt rendezni kell. EKG-vizsgálatot és a QT-távolság mérést kell végezni a Tyverb-kezelés megkezdése előtt, illetve egy-két héttel utána. Ha klinikailag indokolt, például egy egyidejű kezelés után, amely befolyásolhatja a QT-szakaszt vagy interakcióba léphet a lapatinibbel, EKG-vizsgálat végzése mérlegelendő.

Interstitialis tüdőbetegség és pneumonitis

A lapatinibbel kapcsolatban pulmonális toxicitás eseteit jelentették, beleértve az intersticiális tüdőbetegséget és a pneumonitist (lásd 4.8 pont). A betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell a pulmonális toxicitás tüneteit (dyspnoe, köhögés, láz) és 3-as vagy annál magasabb fokozatú NCI CTCAE tüneteket mutató betegeknél a kezelést be kell fejezni. A pulmonális toxicitás súlyos lehet, és légzési elégtelenséghez vezethet. Beszámoltak fatális esetekről, a halál oka bizonytalan.

Hepatotoxicitás

A Tyverb alkalmazása során hepatotoxicitás előfordul, és ritkán halálos kimenetű lehet. A hepatotoxicitás előfordulhat napokkal, illetve hónapokkal a kezelés megkezdését követően is. A kezelés megkezdése előtt a betegeket fel kell világosítani a hepatotoxicitás lehetőségéről. A májfunkciót (a transzaminázokat, a bilirubin- és alkalikus foszfatáz-értékeket) ellenőrizni kell a kezelés megkezdése előtt és utána havonta, vagy amikor az klinikailag indokolt. A Tyverb adását le kell állítani, ha a májfunkció romlása jelentős, és a betegeket nem szabad ismét kezelni. A DQA1*02:01 és a DRB1*07:01 HLA allélt hordozó betegeknél fokozottabb a Tyverb-bel összefüggő hepatotoxicitás kockázata. Egy nagy, randomizált Tyverb monoterápiával végzett klinikai vizsgálatban (n = 1194) a súlyos májkárosodás (a normálérték felső határát több, mint 5-szörösen meghaladó ALT-szint, 3-as súlyossági NCI CTCAE fokozat) kumulatív gyakorisága 1 éves kezelés után összességében 2,8% volt. A kumulatív gyakoriság a DQA1*02:01 és a DRB1*07:01 allélt hordozóknál 10,3%, míg azoknál, akik nem hordozzák, 0,5% volt. A kockázatot jelentő HLA alléleket hordozók aránya gyakori (15-25%) a fehér, ázsiai, afrikai és latin populációkban, de alacsonyabb (1%) a japán populációkban.

Óvatosság szükséges a Tyverb közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek történő rendelésekor (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Hasmenés

Tyverb-kezelés kapcsán hasmenés – beleértve a súlyos hasmenést – előfordulását jelentették (lásd 4.8 pont). A hasmenés potenciálisan életveszélyes lehet, ha dehidráció, veseelégtelenség, neutropenia és/vagy elektrolit-egyensúlyzavar kíséri. Jelentettek halálos kimenetelű eseteket. A hasmenés általában a Tyverb-kezelés korai szakaszában jelentkezik, a hasmenéses betegek csaknem fele 6 napon belül tapasztal először a hasmenést. Ez általában 4-5 napig tart. A Tyverb által okozott hasmenés rendszerint alacsony fokozatú, NCI CTCAE 3. fokozatú súlyos hasmenés a betegek kevesebb, mint 10%-ánál, míg 4. fokozatú, súlyos hasmenés kevesebb, mint 1%-ánál jelentkezik. A kezelés elején a beteg széklethabitusát és az egyéb tüneteket (úgymint láz, görcsös fájdalom, hányinger, hányás, szédülés és szomjúság) meg kell határozni, annak érdekében, hogy a kezelés során bekövetkező változásokat meg lehessen állapítani, és a hasmenés fokozott kockázatának kitett betegek azonosíthatók legyenek. Utasítani kell a betegeket, hogy a bélműködésüket érintő minden változást azonnal jelentsenek. Potenciálisan súlyos hasmenéses esetekben tanácsos a neutrofil sejtszám és a testhőmérséklet mérése. Fontos a hasmenés proaktív kezelése hasmenés elleni gyógyszerekkel. Súlyos hasmenéssel járó esetekben orális vagy intravénás elektrolit- és folyadékpótlás, antibiotikumok, mint pl. a fluorokinolonok alkalmazása (különösen, ha a hasmenés 24 óránál tovább tart és láz, valamint 3. vagy 4. fokozatú neutropenia áll fenn), és a Tyverb-kezelés megszakítása vagy leállítása válhat szükségessé (lásd 4.2 pont – Az adagolás halasztása és dóziscsökkentés – Hasmenés).

Súlyos bőrreakciók

Súlyos bőrreakciókat jelentettek a Tyverb alkalmazásához kapcsolódóan. Ha fennáll az erythema multiforme vagy olyan életet veszélyeztető reakciók, mint a Stevens–Johnson-szindróma vagy toxicus epidermalis necrolysis (gyakran hólyagokkal vagy nyálkahártya-elváltozásokkal társuló progrediáló bőrkiütés) gyanúja, a Tyverb-kezelést abba kell hagyni.

CYP3A4-inhibitorokkal és -induktorokkal történő egyidejű kezelés

A lapatinib-expozíció csökkenésének veszélye miatt kerülni kell a CYP3A4-induktorokkal történő egyidejű kezelést (lásd 4.5 pont).

A lapatinib-expozíció fokozódásának veszélye miatt kerülni kell az erős CYP3A4-inhibitorokkal történő egyidejű kezelést (lásd 4.5 pont).

A grépfrútlé fogyasztását kerülni kell a Tyverb-kezelés ideje alatt (lásd 4.5 pont).

Kerülni kell a Tyverb egyidejű alkalmazását olyan per os adagolt, szűk terápiás ablakú gyógyszerekkel, amelyek a CYP3A4 és/vagy CYP2C8 enzim szubsztrátjai (lásd 4.5 pont).

Kerülni kell az egyidejű kezelést olyan hatóanyagokkal, amelyek emelik a gyomor pH-ját, mivel a lapatinib oldhatósága és felszívódása csökkenhet (lásd 4.5 pont).

A Tyverb nátriumot tartalmaz

A gyógyszerkészítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása a lapatinibre

A lapatinib főként a CYP3A enzim útján metabolizálódik (lásd 5.2 pont).

Egészséges önkénteseknél, akik erős CYP3A enzimgátló ketokonazolt kaptak, naponta kétszer 200 mg adagban 7 napig, a 100 mg/nap adagban alkalmazott lapatinib szisztémás expozíciója kb. 3,6-szeresére, felezési ideje pedig 1,7-szeresére nőtt. Kerülendő a Tyverb együttadása erős CYP3A4-inhibitorokkal (pl. ritonavir, szakvinavir, telitromicin, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, pozakonazol, nefazodon). Fokozott óvatossággal kell eljárni a Tyverb közepes erősségű CYP3A4-inhibitorokkal történő együttadásakor, és a fellépő mellékhatásokat gondosan monitorozni kell.

Egészséges önkénteseknél, akik CYP3A4 enziminduktor karbamazepint kaptak, naponta kétszer 100 mg adagban 3 napig, és naponta kétszer 200 mg adagban 17 napig, a lapatinib szisztémás expozíciója kb. 72%-ára csökkent. Kerülendő a Tyverb együttadása ismert CYP3A4 enzim induktorokkal (pl. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenitoin vagy Hypericum perforatum [közönséges orbáncfű]).

A lapatinib a P-gp és BCRP transzport fehérjék szubsztrátja. Ezen fehérjék inhibitorai (ketokonazol, itrakonazol, kinidin, verapamil, ciklosporin és eritromicin) és induktorai (rifampicin és közönséges orbáncfű) megváltoztathatják a lapatinib expozícióját és/vagy eloszlását (lásd 5.2 pont).

A lapatinib oldhatósága pH-függő. Kerülni kell a lapatinib egyidejű adagolását olyan hatóanyagokkal, amelyek emelik a gyomor pH-ját, mivel a lapatinib oldhatósága és felszívódása csökkenhet. Egy protonpumpa gátlóval (ezomeprazol) végzett előzetes kezelés átlagosan 27%-kal (tartomány: 6%-49%) csökkentette a lapatinib expozícióját. Ez a hatás megközelítőleg 40-60 éves kor között az életkor előrehaladtával csökken.

A lapatinib hatása más gyógyszerekre

A lapatinib a klinikailag jelentőséggel bíró koncentrációkban *in vitro* gátolja a CYP3A4 enzimet. A Tyverb együttadása per os adagolt midazolámmal megközelítőleg 45%-kal növelte a midazolám AUC-értékét. Az AUC nem emelkedett klinikailag jelentős mértékben, ha a midazolámot intravénásan adagolták. Kerülendő a Tyverb együttadása olyan per os adagolt, szűk terápiás ablakú gyógyszerekkel, amelyek a CYP3A4 szubsztrátjai (pl. ciszaprid, pimozid és kinidin) (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A lapatinib klinikailag jelentőséggel bíró koncentrációkban *in vitro* gátolja a CYP2C8 enzimet. Kerülendő a Tyverb együttadása olyan szűk terápiás ablakú gyógyszerekkel, amelyek a CYP2C8 szubsztrátjai (pl. repaglinid) (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A lapatinib együttadása intravénás paklitaxellel a lapatinib okozta CYP2C8- és/vagy P-gp-gátlás következtében 23%-kal növelte a paklitaxel expozícióját. A klinikai vizsgálatokban emellett a kombináció mellett a hasmenés és a neutropenia előfordulási gyakoriságának növekedését és súlyosságának fokozódását figyelték meg. A lapatinib paklitaxellel történő együttes alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges.

A lapatinib együttadása intravénásan alkalmazott docetaxellel nem befolyásolta jelentősen egyik hatóanyag AUC- vagy C_{max}-értékét sem. Azonban a docetaxel okozta neutropenia gyakorisága nőtt.

A Tyverb együttadása irinotekánnal (FOLFIRI protokoll részeként alkalmazva) megközelítőleg 40%-kal növelte az irinotekán aktív metabolitja, az SN-38 AUC-értékét. A kölcsönhatás pontos mechanizmusa nem ismert, de feltételezik, hogy egy vagy több transzport-fehérjének a lapatinib által történő gátlása okozza. Tyverb és irinotekán együttadásakor gondosan figyelni kell a mellékhatásokat, és mérlegelni kell az irinotekán adagjának csökkentését.

A lapatinib klinikailag jelentőséggel bíró koncentrációkban *in vitro* gátolja a P-gp transzport-fehérjét. A lapatinib együttadása per os adott digoxinnal megközelítőleg 80%-kal növelte a digoxin AUC-értékét. Óvatosság szükséges, ha a lapatinibet olyan szűk terápiás ablakú gyógyszerekkel alkalmazzák együtt, amelyek a P-gp szubsztrátjai, és ilyenkor meg kell fontolni a P-gp-szubsztrát adagjának csökkentését.

A lapatinib *in vitro* gátolja a BCRP és OATP1B1 transzport-fehérjék működését. Ezen hatásának klinikai jelentőségét még nem vizsgálták. Nem zárható ki, hogy a lapatinib befolyásolja a BCRP-szubsztrátok (pl. topotekán) és az OATP1B1-szubsztrátok (pl. rozuvasztatin) farmakokinetikáját (lásd 5.2 pont).

A Tyverb együttadása kapecitabinnal, letrozollal vagy trasztuzumabbal nem befolyásolta jelentősen sem ezen gyógyszerek (vagy a kapecitabin metabolitjai), sem a lapatinib farmakokinetikáját.

Kölcsönhatások ételekkel és italokkal

A lapatinib biohasznosulása bizonyos ételek hatására akár 4-szeresére is növekedhet, pl. a táplálék zsírtartalmától függően. Ezen felül, az étel típusától függően a biohasznosulás kb. 2-3-szor nagyobb, ha a lapatinib 1 órával az étkezés után kerül bevételre, szemben a nap első étkezése előtt 1 órával történő bevétellel (lásd a 4.2 és 5.2 pont).

A grépfrútlé gátolhatja a bélfalban a CYP3A4 enzimet, és növelheti a lapatinib biohasznosulását, ezért a Tyverb-terápia idején kerülni kell.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők

A fogamzóképes nőknek azt kell javasolni, hogy a Tyverb-kezelés ideje alatt, illetve az utolsó adag után legalább 5 napig alkalmazzanak hatékony fogamzásgátló módszert, és kerüljék a teherbeesést.

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a Tyverb tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Embereknél a potenciális veszély nem ismert.

A Tyverb-et a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak nagyon indokolt esetben.

Szoptatás

A Tyverb szoptatás idején történő biztonságos alkalmazhatóságát még nem állapították meg. Nem ismert, hogy a lapatinib kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Patkányokon a növekedés visszamaradását észlelték az anyatej útján lapatinib expozíciónak kitett kölykökön. Tyverb-terápiában részesülő nőknek, illetve az utolsó adag után legalább 5 napig a szoptatást abba kell hagyniuk.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok a Tyverb fogamzóképes korú nőknél történő alkalmazásáról.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tyverb nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A lapatinib farmakológiai hatásaiból nem lehet arra következtetni, hogy hátrányosan befolyásolná a fenti képességeket. Annak megítélésénél azonban, hogy a beteg képes-e a döntéshozatalt, motoros vagy kognitív funkciókat igénylő feladatok ellátására, figyelembe kell venni a beteg általános állapotát és a lapatinib biztonságossági profilját.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A lapatinib biztonságosságát monoterápiában és más kemoterápiás szerekkel kombinációban alkalmazva több, mint 20 000 betegnél vizsgálták különböző daganattípusokban, beleértve azt a 198 beteget, akik kapecitabinnal, azt a 149 beteget, akik trasztuzumabbal, és azt a 654 beteget, akik letrozollal kombinációban kapták a lapatinibet (lásd 5.1 pont).

A leggyakoribb mellékhatások (>25%) a lapatinib-kezelés során gastrointestinális események (úgymint hasmenés, hányinger és hányás) és kiütések voltak. Ugyancsak gyakori volt (>25%) a palmo-plantáris erythrodysesthesia (PPE), amikor a lapatinibet kapecitabinnal adták együtt. A PPE előfordulási gyakorisága hasonló volt a lapatinib és kapecitabin kombinációval kezelt és a kapecitabin-monoterápiában részesült kezelési karokon. A hasmenés volt a leggyakoribb mellékhatás, amely a kezelés megszakításához vezetett, amikor a lapatinibet kapecitabinnal vagy letrozollal kombinációban alkalmazták.

A trasztuzumabbal kombinációban adott lapatinibbel kapcsolatban nem jelentettek további mellékhatásokat. A cardiotoxicitás incidenciája megemelkedett, de ezeknek az eseményeknek a természete és súlyossága összevethető volt azokéval, amelyeket a lapatinib klinikai vizsgálati programból jelentettek (lásd 4.4 pont – cardiotoxicitás). Ezek az adatok ennek a kombinációnak a pivotális vizsgálatban, 149 betegen történő alkalmazásából származnak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A lapatinib-monoterápiával vagy a lapatinib és kapecitabin, trasztuzumab, illetve letrozol kombinációval az alábbi, kezeléssel összefüggő mellékhatásokat jelentették:

A gyakoriság osztályozása a következő egyezményes módon történt: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 – < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Ritka	Túlérzékenységi reakciók, beleértve az anaphylaxiát is (lásd 4.3 pont)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Anorexia
Pszichiátriai kórképek	
Nagyon gyakori	Insomnia*
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Fejfájás†
Gyakori	Fejfájás*
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori	Csökkent balkamrai ejekciós frakció (lásd 4.2 pont – dóziscsökkentés – cardialis események és 4.4 pont).
Nem ismert	Kamrai arrhythmiák/Torsades de Pointes, QT-megnyúlás az elektrokardiogrammon
Érbetegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Hőhullám†
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Epistaxis†, köhögés†, dyspnoe†.
Nem gyakori	Intersticiális tüdőbetegség/pneumonitis.
Nem ismert	Pulmonális artériás hipertenzió**.
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Hasmenés, amely dehidrációhoz vezethet (lásd 4.2 pont – az adagolás halasztása és dóziscsökkentés – egyéb toxikus tünetek és 4.4 pont), hányinger, hányás, dyspepsia*, stomatitis*, székrekedés*, hasi fájdalom*.
Gyakori	Székrekedés†
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori	Hyperbilirubinaemia, hepatotoxicitás (lásd 4.4 pont).
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	Bőrkiütés (beleértve az acne-szerű dermatitist is) (lásd 4.2 pont – az adagolás halasztása és dóziscsökkentés – egyéb toxikus tünetek), száraz bőr*†, palmo-plantaris erythrodysaesthesia*, alopecia†, pruritus†.
Gyakori	Körömbetegségek, beleértve a paronychiát is, bőrrepedések.
Nem ismert	Súlyos bőrreakciók, köztük Stevens–Johnson-szindróma (SJS) és toxikus epidermalis necrolysis (TEN)**
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	Végtagfájdalom*†, hátfájás*†, arthralgia†.
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori	Fáradtság, nyálkahártya-gyulladás*, asthenia†.

* Ezeket a mellékhatásokat lapatinib és kapecitabin együttadásakor tapasztalták.
† Ezeket a mellékhatásokat lapatinib és letrozol együttadásakor tapasztalták.
** Spontán bejelentésekből és szakirodalomból származó mellékhatások.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Csökkent balkamrai ejekciós frakció és a QT-szakasz megnyúlása

A balkamrai ejekciós frakció (LVEF) csökkenését a labatinibbel kezelt betegek közel 1%-ánál jelentették, és ez az esetek több mint 70%-ában tünetmentes volt. Az LVEF-csökkenés az esetek 70%-ában megszűnt vagy javult, ebből az esetek hozzávetőleg 60%-ában a lapatinib-kezelés megszakítását követően, míg az esetek hozzávetőleg 40%-ában a lapatinib-kezelés folytatódott. Tünetekkel járó LVEF-csökkenést észleltek a lapatinibet monoterápiában vagy más daganatellenes gyógyszerekkel kombinációban kapó betegek kb. 0,3%-ánál. A megfigyelt mellékhatások többek között dyspnoe, szívelégtelenség és palpitatio voltak. Összességében a tüneteket mutató betegek 58%-ánál a panaszok rendeződtek. LVEF-csökkenést a lapatinib és kapecitabin kombinációval kezelt betegek 2,5%-ánál, míg a kapecitabin-monoterápiával kezeltek 1,0%-ánál jelentettek. LVEF-csökkenést a lapatinib és letrozol kombinációval kezelt betegek 3,1%-ánál, míg a letrozolt és placebót kapó betegek 1,3%-ánál jelentettek. LVEF-csökkenést a lapatinib és trasztuzumab kombinációval kezelt betegek 6,7%-ánál, míg a csak lapatinibet kapó betegek 2,1%-ánál jelentettek.

A QTcF koncentrációfüggő megnyúlását (maximális átlag ΔΔQTcF 8,75 ms; 90%-os CI 4,08, 13,42) figyelték meg egy célzott QT vizsgálatban, előrehaladott szolid tumoros betegeknél (lásd 4.4 pont).

Hasmenés

Hasmenés a lapatinib és kapecitabin kombinációval kezelt betegek kb. 65%-ánál, a lapatinib és letrozol kombinációval kezelt betegek 64%-ánál, valamint a lapatinib és trasztuzumab kombinációval kezelt betegek 62%-ánál fordult elő. A legtöbb hasmenéses eset 1-es vagy 2-es súlyossági fokozatú volt, és nem tette szükségessé a lapatinib-kezelés megszakítását. A hasmenés jól reagál a proaktív kezelésre (lásd 4.4 pont). Mindazonáltal, beszámoltak a hasmenés okozta súlyos dehidrációt követően kialakuló akut veseelégtelenség néhány esetéről.

Bőrkiütés

Kiütés a lapatinib és kapecitabin kombinációval kezelt betegek kb. 28%-ánál, a lapatinib és letrozol kombinációval kezelt betegek 45%-ánál, valamint a lapatinib és trasztuzumab kombinációval kezelt betegek 23%-ánál fordult elő. A bőrkiütés általában alacsony súlyossági fokozatot ért el, és nem tette szükségessé a lapatinib-kezelés megszakítását. Ajánlott, hogy a kezelőorvos a kezelés előtt és a kezelés során rendszeresen elvégezze a bőr vizsgálatát. Azokat a beteget, akiknél bőrreakció jelentkezik, fel kell világosítani, hogy ne menjenek napra, és legalább 30-as faktorú (Sun Protection Factor – SPF), széles spektrumú naptejet alkalmazzanak. Ha bőrreakció jelentkezik, minden ellenőrzésnél el kell végezni a teljes test vizsgálatát, a reakció megszűnése után még egy hónapig. Kiterjedt vagy tartós bőrreakció esetén a beteget bőrgyógyászhoz kell utalni.

Hepatotoxicitás

A lapatinib által indukált hepatotoxicitás kockázat összefüggésben volt a DQA1*02:01 és a DRB1*07:01 HLA allél hordozással (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az EGFR (ErbB1) és/vagy a HER2 (ErbB2) tirozin foszforiláció gátlásának nincs specifikus antidotuma. A klinikai vizsgálatokban a legnagyobb orális lapatinib dózis naponta egyszer 1800 mg volt.

Tyverb-bel kezelt betegeknél tünetmentes és tünetekkel járó túladagolás esetekről számoltak be. Azoknál a betegeknél, akik legfeljebb 5000 mg lapatinibet vettek be, a megfigyelt tünetek között ismert, lapatinibbel összefüggő események voltak (lásd 4.8 pont), és néhány esetben fájdalmas fejbőr és/vagy nyálkahártya-gyulladás fordult elő. Egyetlen esetben, amikor a beteg 9000 mg Tyverb-et vett be, sinus tachycardiát (egyébként normális EKG mellett) figyeltek meg.

A lapatinib nem választódik ki jelentős mértékben a vese útján, és nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, ezért a hemodialízis várhatóan nem hatékony módszer a lapatinib eliminációjának fokozására.

A beteg további ellátása a klinikai képnek megfelelően, vagy amennyiben van ilyen, úgy a nemzeti toxikológiai központ ajánlása szerint történjen.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, humán epidermális növekedési faktor 2-es típusú receptor (HER2) tirozin-kináz-gátlók, ATC kód: L01EH01

Hatásmechanizmus

A lapatinib egy 4-anilinokinazolin, az intracelluláris tirozin-kináz domének inhibitora, mind az EGFR- (ErbB1), mind a HER2- (ErbB2) receptoron (3 nM, illetve 13 nM becsült Ki^{app}-értékek mellett), és lassan válik le ezekről a receptorokról (300 perces vagy ennél nagyobb felezési idővel). A lapatinib *in vitro* és különböző állatkísérletes modellekben gátolja az ErbB által stimulált tumorsejt-növekedést.

A lapatinib és a trasztuzumab kombinációja egymást kiegészítő hatásmechanizmusokat, továbbá esetlegesen át nem fedő rezisztencia-mechanizmusokat kínálhat. A lapatinib növekedésgátló hatásait trasztuzumabbal kondicionált sejtvonalakon vizsgálták. *In vitro* a lapatinib megtartotta jelentős aktivitását olyan HER2-amplifikált emlődaganat sejtvonalakon, amelyeket trasztuzumabot tartalmazó közegben való tartós tenyésztésre választottak ki, és trasztuzumabbal kombinációban szinergizmust mutatott ezeken a sejtvonalakon.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Tyverb és kapecitabin kombinációs kezelés

A Tyverb és kapecitabin kombináció hatásosságát és biztonságosságát jó teljesítmény-státuszú emlődaganatos betegeknél, egy III. fázisú, randomizált klinikai vizsgálatban értékelték. A beválasztási kritériumnak megfelelő betegek fokozott HER2 overexpressziót mutató, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, előzetes, taxánokat, antraciklineket és trasztuzumabot tartalmazó kezelés után progrediáló emlőkarcinómában szenvedtek. Az LVEF-et a Tyverb-kezelés megkezdése előtt valamennyi betegen meghatározták (echokardiogram vagy többszörösen kapuzott radionuklid angiográfia [MUGA] segítségével), hogy megbizonyosodjanak arról, hogy a kiindulási LVEF-érték a szokott normálértékeken belül van. A klinikai vizsgálatokban az LVEF-et a Tyverb-kezelés ideje alatt átlagosan nyolc hetenként ellenőrizték annak biztosítására, hogy az ne csökkenjen a szokott normálérték alá. Az LVEF-csökkenés többnyire (az esetek több mint 60%-ában) a kezelés első 9 hetében jelentkezett, bár a hosszabb expozícióra vonatkozóan csak korlátozott adatok álltak rendelkezésre.

A betegeket úgy randomizálták, hogy vagy naponta egyszer 1250 mg Tyverb-et (folyamatosan) és kapecitabint (2000 mg/m^2/nap minden 21-napos ciklus 1.-14. napján) kaptak, vagy kapecitabint monoterápiában (2500 mg/m^2/nap minden 21-napos ciklus 1.-14. napján). Az elsődleges végpont a progresszióig eltelt idő (time to progression – TTP) volt. Az értékelést a vizsgálók és egy független vizsgálóbizottság végezte, akik nem tudták, hogy ki, milyen kezelésben részesült. A vizsgálatot egy előre meghatározott interim analízis eredményei alapján leállították, amely a Tyverb és kapecitabin kombinációt kapó betegeknél a TTP javulását mutatta. Az interim analízis időpontja és a beválasztási periódus lezárta között további 75 beteget vontak be a vizsgálatba. A beválasztási periódus végén a vizsgáló által végzett adatelemzést az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat A progresszióig eltelt idő adatai az EGF100151 (Tyverb/kapecitabin) vizsgálatból

	A vizsgáló értékelése	
	Tyverb (1250 mg/nap) + kapecitabin (2000 mg/m^2/nap, 21 napos ciklus 1.-14. napján)	**Kapecitabin (2500 mg/m^2/nap, 21 napos ciklus 1.-14. napján)**
	(N = 198)	**(N = 201)**
TTP események száma	121	126
Medián TTP, hetek	23,9	18,3
Relatív hazárd	0,72	
(95%-os CI)	(0,56, 0,92)	
p-érték	0,008	

Az adatok független értékelése ugyancsak azt mutatta, hogy a Tyverb, kapecitabinnal kombinációban alkalmazva, szignifikánsan meghosszabbította a progresszióig eltelt időt az önmagában adott kapecitabinhoz viszonyítva (relatív hazárd 0,57 [95%-os CI 0,43, 0,77] p = 0,0001).

A 2007. szeptember 28.-án aktualizált analízis alapján a teljes túlélésre vonatkozó adatok a 2. táblázatban láthatók.

2. táblázat Teljes túlélési adatok az EGF100151 (Tyverb/kapecitabin) vizsgálatból

	Tyverb (1250 mg/nap) + kapecitabin (2000 mg/m^2/nap, 21 napos ciklusok 1.-14. napján)	**Kapecitabin (2500 mg/m^2/nap, 21 napos ciklusok 1.-14. napján)**
	(N = 207)	**(N = 201)**
Halálesetek száma	148	154
Medián teljes túlélési idő, hetek	74,0	65,9
Relatív hazárd	0,9	
(95%-os CI)	(0,71, 1,12)	
p-érték	0,3	

A kombinációs karon 4 esetben (2%), míg a kapecitabin-monoterápiás karon 13 esetben (6%) észleltek központi idegrendszeri progressziót.

Rendelkezésre állnak adatok a Tyverb és a kapecitabin kombinációjának a trasztuzumab és a kapecitabin kombinációjához viszonyított hatásosságáról és biztonságosságáról. Egy randomizált III. fázisú vizsgálat (EGF111438) (N = 540) HER2-t overexpresszáló, metasztázisos emlőrákos nőknél hasonlította össze a két terápiás rezsimnek a központi idegrendszeri, mint az első relapszus kialakulási helyének incidenciájára gyakorolt hatásosságát. A betegeket vagy a napi egyszer (folyamatosan) alkalmazott Tyverb 1250 mg plusz (2000 mg/m^2/nap dózisú, 21 napos ciklusok 1.-14. napján adott) kapecitabin-csoportba, vagy a (8 mg/ttkg telítő dózisban, majd 6 mg/ttkg 3 hetenkénti infúziókban adott) trasztuzumab plusz (2500 mg/m^2/nap dózisú, 21 napos ciklusok 1.-14. napján adott) kapecitabin-csoportba randomizálták. A randomizációt a korábbi trasztuzumab-kezelés és az áttétes állapotra kapott kezelések száma alapján stratifikálták. A vizsgálatot leállították, mert az interim analízis (N = 475) a központi idegrendszeri események alacsony incidenciáját és a trasztuzumab plusz kapecitabin kar hatásosabb voltát mutatta a progressziómentes túlélés és a teljes túlélés vonatkozásában (a végső analízis eredményeit lásd a 3. táblázatban).

A progresszió első lokalizációjaként központi idegrendszeri áttétet a Tyverb plusz kapecitabin karon 8 betegnél (3,2%), míg a trasztuzumab plusz kapecitabin karon 12 betegnél (4,8%) észleltek.

A lapatinib hatása a központi idegrendszeri metasztázisra

Igazolt központi idegrendszeri metasztázisok kezelése során a lapatinib az objektív válasz tekintetében kis mértékű aktivitást mutatott. A központi idegrendszeri metasztázisok megelőzésében a metasztatikus és korai emlőrák kezelésében megfigyelt hatás mérsékelt volt.

3. táblázat A vizsgálók által értékelt progressziómentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés analízise

	Vizsgálók által értékelt PFS		**Teljes túlélés**	
	Tyverb (1250 mg/nap) + kapecitabin (2000 mg/m²/nap, 21 napos ciklusok 1.-14. napján)	**Trasztuzumab (8 mg/ttkg telítő dózis, majd 6 mg/ttkg infúziók 3 hetenként) + kapecitabin (2500 mg/m²/nap, 21 napos ciklusok 1.-14. napján)**	**Tyverb (1250 mg/nap) + kapecitabin (2000 mg/m²/nap, 21 napos ciklusok 1.-14. napján)**	**Trasztuzumab (8 mg/ttkg telítő dózis, majd 6 mg/ttkg infúziók 3 hetenként) + kapecitabin (2500 mg/m²/nap, 21 napos ciklusok 1.-14. napján)**
ITT populáció				
N	271	269	271	269
Események száma (%) [1]	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
Kaplan-Meier becslés, hónap [a]				
Medián (95%-os CI)	6,6 (5,7, 8,1)	8,0 (6,1, 8,9)	22,7 (19,5, –)	27,3 (23,7, –)
Stratifikált relatív hazárd [b]				
HR (95%-os CI)	1,30 (1,04, 1,64)		1,34 (0,95, 1,90)	
p-érték	0,021		0,095	
Korábban trasztuzumabot kapó betegek*				
N	167	159	167	159
Események száma (%) [1]	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Medián (95%-os 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%-os CI)	1,13 (0,85, 1,50)		1,18 (0,76, 1,83)	
Korábban trasztuzumabot nem kapott betegek*				
N	104	110	104	110
Események száma (%) [1]	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Medián (95%-os CI)	6,3 (5,6, 8,1)	10,9 (8,3, 15,0)	NE[2] (14,6, –)	NE[2] (21,6, –)
HR (95%-os CI)	1,70 (1,15, 2,50)		1,67 (0,94, 2,96)	

CI = konfidencia intervallum
a. A PFS-t úgy definiálták, mint a randomizációtól a betegség progressziójának legkorábbi időpontjáig vagy a bármely okú halálozásig, illetve az utolsó adatrögzítés időpontjáig eltelt időtartam
b. A relatív hazárd legnagyobb becsült értéke, a < 1 a Tyverb plusz kapecitabin alacsonyabb kockázatát jelzi a trasztuzumab plusz kapecitabinhoz képest.
1. PFS esemény a progresszió vagy a halálozás, míg OS esemény a bármely okból bekövetkezett halálozás.
2. NE = A medián értéket nem érte el.
* Post hoc analízis

Tyverb és trasztuzumab kombinációs kezelés

A lapatinib és a trasztuzumab kombinációjának metasztatikus emlőrákban mutatott hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált vizsgálatban értékelték. A beválogatásra alkalmas betegek olyan nők voltak, akik IV. stádiumú, ErbB2 gén-amplifikált (vagy protein túlexpresszáló) metasztatikus emlőrákban szenvedtek, és ezt megelőzően antraciklin-, valamint taxán-kezelésben részesültek. Ezen felül, a protokollnak megfelelően a vizsgálóknak jelenteniük kellett azokat a betegeket, akiknek a metasztázisos betegsége a legutóbbi, trasztuzumabot tartalmazó kezelési rezsimjük mellett progressziót mutatott. A trasztuzumabot tartalmazó, korábbi terápiás rezsimek számának középértéke három volt. A betegeket az alábbi csoportok valamelyikébe randomizálták: 1000 mg orálisan adott lapatinib naponta egyszer, plusz 4 mg/ttkg intravénás trasztuzumab telítő dózis, amelyet hetente adott 2 mg/ttkg intravénás dózisok követnek (N = 148), vagy 1500 mg orálisan adagolt lapatinib naponta egyszer (N = 148). Azok a betegek, akiknél legalább 4 hetes lapatinib monoterápiás kezelést követően a betegség objektív progresszióját figyelték meg, alkalmasak voltak a kombinációs kezelésre történő váltásra. A monoterápiás kezelésben részesült 148 beteg közül 77-et (52%) választottak ki a betegség progressziója idején kombinációs kezelésre.

A vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés (PFS) volt, másodlagos végpontjai a reszponderek aránya és a teljes túlélés (OS) voltak. A betegek medián életkora 51 év volt; 13%-uk volt 65 éves vagy idősebb, és 94%-uk volt fehérbőrű. A legtöbb betegnek mindkét kezelési karon (összesen 215 beteg [73%]) visceralis betegsége volt. Ezen felül 150 beteg [50%] hormonreceptor-negatív státuszú volt. A hatásossági végpontok és a teljes túlélési adatok összefoglalását a 4. táblázat ismerteti. Az alcsoport analízis eredményeket, amelyek előre meghatározott stratifikációs faktoron (hormonreceptor státusz) alapulnak, az 5. táblázat mutatja.

4. táblázat Progressziómentes túlélés és teljes túlélési adatok (Tyverb/trasztuzumab)

	Lapatinib plusz trasztuzumab (N = 148)	**Önmagában adott lapatinib (N = 148)**
Medián PFS[1], hetek (95%-os CI)	12,0 (8,1, 16,0)	8,1 (7,6, 9,0)
Relatív hazárd (95%-os CI)	0,73 (0,57, 0,93)	
***P*-érték**	0,008	
Válaszadási arány, % (95%-os CI)	10,3 (5,9, 16,4)	6,9 (3,4, 12,3)
Halálesetek száma	105	113
Medián teljes túlélés[1], hónapok (95%-os CI)	14,0 (11,9, 17,2)	9,5 (7,6, 12,0)
Relatív hazárd (95%-os CI)	0,74 (0,57, 0,97)	
***P*-érték**	0,026	

PFS = progressziómentes túlélés; CI = konfidencia intervallum
[1]Kaplan-Meier becslés

5. táblázat A PFS and OS értékek összefoglalása a hormonreceptor-negatív betegekkel végzett vizsgálatokból

	Medián PFS	**Medián OS**
Lapatinib+trasztuzumab	15,4 hét (8,4, 16,9)	17,2 hónap (13,9, 19,2)
Lapatinib	8,2 hét (7,4, 9,3)	8,9 hónap (6,7, 11,8)
Relatív hazárd (95%-os CI)	0,73 (0,52, 1,03)	0,62 (0,42, 0,90)

Tyverb és letrozol kombinációs kezelés

A Tyverb-et letrozollal kombinációban vizsgálták, hormonreceptor pozitív (ösztrogén-receptor [ER] pozitív és/vagy progeszteron-receptor [PgR] pozitív), előrehaladott vagy metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő, posztmenopauzás nők kezelése során.

A III. fázisú vizsgálat (EGF30008) randomizált, kettős-vak és placebo-kontrollos volt. A vizsgálatba metasztatikus betegségükre előzetesen kezelést nem kapó betegeket választottak be.

A HER2 overexpressziót mutató populációba mindössze 2 olyan beteget választottak be, akik korábban trasztuzumabot kaptak, 2 beteg kapott korábban aromatáz-inhibitor kezelést, és kb. a betegek fele kapott tamoxifent.

A betegeket úgy randomizálták, hogy vagy naponta egyszer 2,5 mg letrozolt és 1500 mg Tyverb-et, vagy naponta egyszer letrozolt és placebót kaptak. A beválasztott betegeket a betegség lokalizációja és a megelőző adjuváns antiösztrogén terápia befejezése óta eltelt idő szerint stratifikálták. A HER2-receptorstátuszt retrospektív módon egy központi laboratóriumban határozták meg. A kezelési csoportba randomizált betegek közül 219 betegnek volt HER2-receptort overexpresszáló tumora, és ez volt az az előre meghatározott elsődleges populáció, ahol a hatásosságot elemezték. HER2-negatív daganata 952 betegnek volt, és összesen 115 betegnél nem tudták igazolni a daganat HER2-státuszát (tumor minta, vizsgálati eredmény hiányában vagy más okból).

A HER2 overexpressziót mutató metasztatikus emlőkarcinómás betegeknél a vizsgáló által meghatározott progresszió-mentes túlélés (PFS) szignifikánsan hosszabb volt a letrozol + Tyverb, mint a letrozol + placebo esetében. A HER2-negatív populációban nem javult a progressziómentes túlélés, amikor a letrozol + Tyverb kombinációt a letrozol + placebo kombinációval hasonlították össze (lásd 6. táblázat).

6. táblázat Progressziómentes túlélési adatok az EGF30008 (Tyverb/letrozol) vizsgálat alapján

	HER2 overexpressziót mutató populáció		**HER2-negatív populáció**	
	N = 111	**N = 108**	**N = 478**	**N = 474**
	Tyverb 1500 mg/nap + letrozol 2,5 mg/nap	**Letrozol 2,5 mg/nap + placebo**	**Tyverb 1500 mg/nap + letrozol 2,5 mg/nap**	**Letrozol 2,5 mg/nap + placebo**
Medián PFS, hetek (95%-os 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)
Relatív hazárd	0,71 (0,53, 0,96)		0,90 (0,77, 1,05)	
P-érték	0,019		0,188	
Objektív válaszarány	27,9%	14,8%	32,6%	31,6%
Esélyhányados	0,4 (0,2, 0,9)		0,9 (0,7, 1,3)	
P-érték	0,021		0,26	
Klinikai előny arány	47,7%	28,7%	58,2%	31,6%
Esélyhányados	0,4 (0,2, 0,8)		1,0 (0,7, 1,2)	
P-érték	0,003		0,199	

CI = konfidencia intervallum
HER2 overexpresszió = IHC 3+ és/vagy FISH-pozitív; HER2-negatív = IHC 0, 1+ vagy 2+ és/vagy FISH-negatív
A klinikai előny arány definíciója: teljes + részleges válasz + stabil betegség ≥6 hónapig.

A PFS végső elemzése idején (2,64 éves medián követési idő mellett) a teljes túlélési adatok még nem álltak rendelkezésre, nem volt szignifikáns különbség a kezelési csoportok között a HER2-pozitív populáción belül. Ez nem változott a további követés során sem (>7,5 éves medián követési idő, lásd 7. táblázat).

7. táblázat Teljes túlélésre vonatkozó adatok (OS) az EGF30008 vizsgálat alapján (csak a HER2-pozitív populációban)

	Tyverb 1500 mg/nap + letrozol 2,5 mg/nap N = 111	**Letrozol 2,5 mg/nap + placebo N = 108**
Előre tervezett teljes túlélés elemzés (a végső PFS elemzéssel egyidőben végezve, 2008. június 3.)		
Medián követés (év)	2,64	2,64
Halálozás (%)	50 (45)	54 (50)
Relatív hazárd[a] (95%-os CI), p-érték[b]	0,77 (0,52, 1,14); 0,185	
Végső teljes túlélés elemzés (post-hoc analízis, 2013. augusztus 7.)		
Medián követés (év)	7,78	7,55
Halálozás (%)	86 (77)	78 (72)
Relatív hazárd (95%-os CI), p-érték	0,97 (0,07, 1,33); 0,848	

Medián értékek a Kaplan-Meier analízisből; Relatív hazárd (HR) és p-értékek a Cox regressziós modell alapján, a fontosabb prognosztikai faktorokhoz igazodva.

a. A kezelés becsült relatív hazárdja, ahol az < 1 érték a 2,5 mg letrozol + 1500 mg lapatinib kombináció 2,5 mg letrozol + placebóhoz viszonyított alacsonyabb kockázatát jelzi.
b. P-érték a Cox regressziós modell alapján, a betegség lokalizációja és a megelőző adjuváns terápia alapján stratifikálva a szűréskor.

Szív elektrofiziológia

A lapatinib QT-szakaszra gyakorolt hatását egy egyszeresen vak, placebo-kontrollos, egy szekvenciális (placebo és aktív kezelés), keresztezett elrendezésű vizsgálatban értékelték előrehaladott szolid tumoros betegeknél (EGF114271) (n = 58). A 4 napos kezelési időszak alatt a betegek három adag, azonos kinézetű placebo tablettát vettek be 12 órás időközönként, az 1. nap reggelén és estéjén, valamint a 2. nap reggelén. Ezt három dózis 2000 mg lapatinib követte, ugyanolyan elrendezésben. A kiindulási időpontban, valamint a 2. és a 4. nap azonos időpontjaiban vizsgálatokat, köztük elektrokardiogrammot (EKG-t) is végeztek, és farmakokinetikai vizsgálatra is mintát vettek.

Az értékelhető eredményeket adó populációban (n = 37) 8,75 ms (4,08, 13,42) maximális átlag ΔΔQTcF-et (90%-os CI) figyeltek meg 10 órával a harmadik 2000 mg-os lapatinib dózis bevétele után. A ΔΔQTcF meghaladta az 5 ms-os küszöbértéket és a 90%-os CI felső határértéke több időpontban mérve nagyobb volt 10 ms-nál. A farmakodinámiás populációban (n = 52) megfigyelt eredmények összhangban álltak az értékelhető populációéval (7,91 ms (4,13, 11,68) maximális ΔΔQTcF-et (90%-os CI) figyeltek meg 10 órával a harmadik 2000 mg-os lapatinib dózis bevétele után).

A lapatininb plazma koncentrációk és a ΔΔQTcF között pozitív kapcsolatot figyeltek meg. A lapatinib 3920 (3450-4460) ng/ml (geometriai átlag/95%-os CI) maximális átlagos koncentrációt eredményezett, meghaladva a $C_{max.ss}$ mértani középértékét és 95%-os CI értékét a jóváhagyott adagolási rendet követően. A lapatinib csúcs expozíciójának további növekedése várható, amikor a lapatinib ismételten étkezés közben (lásd 4. és 5.2 pont) vagy erős CYP3A4 inhibitorokkal együttesen kerül beadásra. Amennyiben a lapatinib erős CYP3A4-inhibitorokkal együtt kerül bevételre, a QTc-szakasz várhatóan 16.1 ms-ra (12,6-20,3) nő, mint ahogy az a modell alapú előrejelzés is mutatja (lásd 4.4 pont).

Az ételek lapatinib-expozícióra gyakorolt hatása

Az ételek összetételüktől és elfogyasztásuk időpontjától függően fokozzák a lapatinib biohasznosulását és ezáltal plazma-koncentrációit. A lapatinib 1 órával étkezés után történő adagolása kb. 2-3-szor nagyobb szisztémás expozíciót eredményez, szemben az étkezés előtt 1 órával történő alkalmazással (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Tyverb vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az emlőkarcinóma kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Nem ismert a lapatinib abszolút biohasznosulása orális alkalmazást követően, de az nem teljes és változó mértékű (az AUC-re vonatkozó variációs koefficiens kb. 70%). A szérumkoncentráció 0,25 órás medián késlekedési idő (0-1,5 óra tartományban) elteltével mérhető. A lapatinib plazma-csúcskoncentrációja (C_{max}) kb. 4 órával a beadás után alakul ki. Napi 1250 mg adása 2,43 (76%) µg/ml-es steady state C_{max} mértani középértéket (variációs koefficiens), valamint 36,2 (79%) µg•óra/ml-es AUC-értéket eredményez.

Táplálékkal bevéve növekszik a lapatinib szisztémás expozíciója. A lapatinib AUC-értéke kb. 3-szorosára, illetve 4-szeresére (a C_{max} kb. 2,5-szeresére, illetve 3-szorosára) nőtt alacsony zsírtartalmú (5% zsír [500 kalória]), illetve magas zsírtartalmú (50% zsír [1000 kalória]) étellel történő bevétel esetén, szemben az éhgyomorra történő alkalmazással. A lapatinib szisztémás expozícióját bevételének a táplálkozáshoz viszonyított időpontja is befolyásolja. Alacsony zsírtartalmú reggeli elfogyasztása előtt 1 órával történő bevételéhez képest az AUC átlagértékek kb. 2-szer voltak magasabbak akkor, amikor a lapatinib bevételére 1 órával az alacsony, illetve 3-szor, amikor magas zsírtartalmú étel elfogyasztása után került sor.

Eloszlás

A lapatinib nagymértékben (több mint 99%-ban) kötődik albuminhoz és alfa-1 glikoproteinsavhoz. *In vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy a lapatinib a BCRP (ABCG1) és a p-glikoprotein (ABCB1) transzporterek szubsztrátja. A lapatinib – klinikailag releváns koncentrációkban (2,3 µg/ml IC_{50}-értékekkel) *in vitro* bizonyítottan gátolja ezeket az efflux transzportereket, valamint az OATP 1B1 hepatikus uptake transzportert. Ezen hatások más gyógyszerek farmakokinetikájára vagy egyéb daganatellenes gyógyszerek farmakológiai aktivitására gyakorolt klinikai jelentősége nem ismert.

Biotranszformáció

A lapatinib jelentős mértékben metabolizálódik, elsősorban a CYP3A4 és a CYP3A5 útján, a metabolizmushoz kisebb mértékben járul hozzá a CYP2C19 és a CYP2C8, és különböző oxidált metabolitok képződnek, amelyek közül egyik sem haladja meg az adag 14%-át a székletben, vagy a lapatinib plazmakoncentrációjának 10%-át.

A lapatinib klinikailag releváns koncentrációkban *in vitro* gátolja a CYP3A (K_i 0,6-2,3 µg/ml) és a CYP2C8 (0,3 µg/ml) enzimeket. A lapatinib nem gátolta jelentős mértékben az alábbi humán máj mikroszomális enzimeket: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 és CYP2D6 vagy UGT (az *in vitro* IC_{50}-érték 6,9 µg/ml vagy ennél nagyobb volt).

Elimináció

A lapatinib egyetlen adag alkalmazását követően mért felezési ideje a dózis függvényében emelkedik. A lapatinib naponta történő adagolása azonban 6-7 napon belül egyensúlyi állapot (steady state) kialakulásához vezet, amely egy 24 órás effektív felezési időre utal. A lapatinib főként CYP3A4/5 metabolizáció útján eliminálódik. A biliáris exkréció ugyancsak szerepet játszhat az elimináciában. A lapatinib és metabolitjai elsődlegesen a széklettel választódnak ki. Az orális lapatinib dózisnak 27%-a (3-67%-os tartományban) jelenik meg – medián értékben megadva – változatlan formában a székletben. A bevitt orális adagnak kevesebb mint 2%-a választódik ki a vizeletbe (lapatinib és metabolitok formájában).

Vesekárosodás

A lapatinib farmakokinetikáját külön nem tanulmányozták károsodott veseműködésű vagy hemodíalízis alatt álló betegeknél. A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy nem szükséges dózismódosítás enyhe és közepesen súlyos vesekárosodás esetén.

Májkárosodás

A lapatinib farmakokinetikáját közepesen súlyos (Child–Pugh-pontszám: 7-9) (n = 8), illetve súlyos (Child–Pugh-pontszám: 9-nél magasabb) (n = 4) májkárosodásban szenvedő betegen, valamint kontrollként 8 egészséges önkéntesen vizsgálták. A lapatinib szisztémás expozíciója (AUC) egyetlen 100 mg-os adag orális bevételét követően kb. 56%-kal növekedett közepesen súlyos, illetve 85%-kal növekedett súlyos májkárosodás esetén. Májkárosodásban szenvedőknél a lapatinib csak óvatosan alkalmazható (lásd 4.2 és 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A lapatinib hatását orálisan adott 30, 60 és 120 mg/ttkg/nap dózisokban vemhes patkányokon és nyulakon vizsgálták. Nem tapasztaltak teratogén hatásokat, azonban kisebb rendellenességek (balra helyezett arteria umbilicalis, nyaki borda és idő előtti csontosodás) fordultak elő patkányokban ≥60 mg/ttkg/nap adagnál (a várható humán klinikai expozíció 4-szerese). Nyulakon a lapatinib 60 és 120 mg/ttkg/nap dózisban (a várható humán klinikai expozíció 8 illetve 23%-a) történő alkalmazása maternális toxicitással, 120 mg/ttkg/nap dózis esetén pedig abortusok előfordulásával járt. 60 mg/ttkg/nap, illetve efölötti adagoknál csökkent magzati testsúlyt és kisebb csontváz eltéréseket tapasztaltak. Patkányokon végzett pre- és postnatális fejlődési vizsgálatban 60 mg/ttkg/nap illetve efölötti adagoknál (a várható humán klinikai expozíció 5-szöröse) az utódok csökkent túlélését észlelték a születés és a 21. postnatális nap között. A legmagasabb, tüneteket még nem okozó dózis ebben a vizsgálatban 20 mg/ttkg/nap volt.

A karcinogenitási vizsgálatokban a lapatinib orális adása mellett súlyos bőrelváltozásokat figyeltek meg a legmagasabb vizsgált dózisoknál, melyek az AUC mérése alapján egerekben és hím patkányokban az expozíció legfeljebb 2-szeresét, nőstény patkányokban legfeljebb 15-szörösét idézték elő, összehasonlítva a naponta egyszer 1250 mg lapatinibet kapó emberekkel. Egerekben a gyógyszer nem bizonyult rákkeltőnek. Patkányokban a mezenteriális nyirokcsomók benignus hemangiomájának előfordulási gyakorisága egyes csoportokban magasabb volt, mint a kontroll csoportban. Nőstény patkányokban 7-szeres és 10-szeres expozíciónál nőtt a veseinfarktusok és a papilla nekrózisok száma is, a napi egyszeri 1250 mg lapatinib dózist kapó embereké hez képest. Ezeknek az eredményeknek a jelentősége emberek esetében bizonytalan.

Legfeljebb 120 mg/ttkg/nap (nőstényeken), illetve 180 mg/ttkg/nap (hímeken) lapatinib adagok (a várható humán klinikai expozíció 8-szorosa, illetve 3-szorosa) nem befolyásolták a hím vagy nőstény ivarszervek működését, a párzást vagy a fertilitást. Humán fertilitásra kifejtett hatása nem ismert.

A lapatinib nem mutatott sem klasztogén, sem mutagén hatást egy vizsgálatsorozatban, amely kínai hörcsög kromoszóma aberrációs vizsgálatot, Ames-tesztet, humán limfocita kromoszóma aberrációs vizsgálatot, valamint egy *in vivo* patkány csontvelő kromoszóma aberrációs vizsgálatot tartalmazott.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mikrokristályos cellulóz
povidon (K30)
A típusú karboximetil-keményítő-nátrium
magnézium-sztearát

Tablettabevonat

hipromellóz
titán-dioxid (E171)
makrogol (400)
poliszorbát 80
sárga vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Buborékcsomagolás

2 év

Tartály

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Tyverb buborékcsomagolásban vagy tartályban kapható.

Buborékcsomagolás

A Tyverb/kapecitabin kombináció adagolása
Minden Tyverb csomagolás 70 filmtablettát tartalmaz, egyenként 10 tablettát tartalmazó poliamid/alumínium/polivinil-klorid/alumínium buborékfóliákban. Minden buborékcsomagolás közepén egy perforáció fut végig, hogy azt az 5 tablettás napi dózisnak megfelelően két részre lehessen szétválasztani.

A többszörös csomagolás 140 (2 × 70 db-os csomagolásban) filmtablettát tartalmaz.

A Tyverb/aromatáz-inhibitor kombináció adagolása
Minden Tyverb csomagolás 84 filmtablettát tartalmaz, egyenként 12 tablettát tartalmazó poliamid/alumínium/polivinil-klorid/alumínium buborékcsomagolásban. Minden buborékcsomagolás közepén egy perforáció fut végig, hogy azt a 6 tablettás napi dózisnak megfelelően lehessen szétválasztani.

Tartály

A Tyverb gyermekbiztos polipropilén zárással ellátott, nagysűrűségű polietilén (HDPE) tartályban is kapható, amelyben 70, 84, 105 vagy 140 filmtabletta van.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/440/001-007

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. június 10.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. szeptember 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Németország

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

Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Románia

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ (14-NAPOS, EGYSZERES CSOMAGOLÁS)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tyverb 250 mg filmtabletta
lapatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg lapatinib (lapatinib-ditozilát-monohidrát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

70 filmtabletta
84 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:/EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:/Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

tyverb 250 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ (28-NAPOS, TÖBBSZÖRÖS CSOMAGOLÁS)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tyverb 250 mg filmtabletta
lapatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg lapatinib (lapatinib-ditozilát-monohidrát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

140 filmtabletta
Többszörös csomagolás: 140 (2 x 70 db-os csomagolásban) filmtablettát tartalmaz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:/EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/440/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:/Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

tyverb 250 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ (14 NAPOS CSOMAGOLÁS, A 28-NAPOS TÖBBSZÖRÖS CSOMAGOLÁS RÉSZE, blue box nélkül)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tyverb 250 mg filmtabletta
lapatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg lapatinib (lapatinib-ditozilát-monohidrát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

70 filmtabletta
A többszörös csomagolás része, önmagában nem forgalmazható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:/EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/440/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:/Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

tyverb 250 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tyverb 250 mg tabletta
lapatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:/EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:/Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ ÉS TARTÁLY CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tyverb 250 mg filmtabletta
lapatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg lapatinib (lapatinib-ditozilát-monohidrát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

70 filmtabletta
84 filmtabletta
105 filmtabletta
140 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:/EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:/Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

tyverb 250 mg [csak karton doboz]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

[csak karton doboz]

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

[csak karton doboz]
PC
SN
NN

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Tyverb 250 mg filmtabletta
lapatinib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tyverb és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tyverb szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Tyverb-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5 Hogyan kell a Tyverb-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Tyverb és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Tyverb az emlőrák olyan, meghatározott (*HER2-túlműködést mutató*) **típusainak kezelésére használatos**, melyek továbbterjedtek az eredeti daganaton kívülre vagy más szervekbe (*előrehaladott* vagy *áttétes* emlőrák). Lassíthatja vagy leállíthatja a daganatsejtek növekedését vagy elpusztíthatja azokat.

A Tyverb-et az orvos rendelése szerint egy másik daganatellenes szerrel kombinációban kell szedni.

A Tyverb-et **kapecitabinnal kombinációban** rendelik olyan betegeknek, akiket korábban már kezeltek előrehaladott vagy áttétes emlőrák miatt. Ennek a korábbi, áttétes emlőrák elleni kezelésnek a trasztuzumabot is magában kellett foglalnia.

A Tyverb-et **trasztuzumabbal kombinációban** rendelik olyan betegeknek, akiknek hormonreceptor-negatív, áttétes emlőrákjuk van, és az előrehaladott vagy áttétes emlőrák ellen korábban egyéb kezelésben részesültek.

A Tyverb-et **egy aromatáz enzim gátlóval** (**aromatáz-inhibitorral) kombinációban** rendelik olyan betegeknek, akiknek hormon-érzékeny áttétes emlőrákjuk van (olyan emlőrák, amelyik hormonok jelenlétében valószínűleg jobban nő), és akiket jelenleg nem szándékoznak kemoterápiával kezelni.

Az ezekre a gyógyszerekre vonatkozó információkat külön betegtájékoztatókban találja meg. **Kérje meg orvosát,** hogy tájékoztassa Önt ezekről a gyógyszerekről.

2. Tudnivalók a Tyverb szedése előtt

Ne szedje a Tyverb-et
- ha allergiás a lapatinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

A Tyverb fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Orvosa a Tyverb-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt **vizsgálatokat fog végezni annak ellenőrzése céljából, hogy az Ön szíve megfelelően működik-e**.

Közölje kezelőorvosával, ha Önnek bármilyen problémája van a szívével, mielőtt elkezdené szedni a Tyverb-et**.**

Orvosának arról is tudnia kell a kezelés megkezdése előtt:
- ha Önnek tüdőbetegsége van.
- ha Önnek tüdőgyulladása van.
- ha Önnek bármilyen **májbetegsége** van.
- ha Önnek bármilyen **vesebetegsége** van.
- ha Önnek hasmenése van (lásd a 4. pontot).

Kezelőorvosa a Tyverb-kezelés megkezdése előtt és az alatt **vizsgálatokat fog végezni annak ellenőrzésére, hogy májműködése rendben van-e.**

Közölje kezelőorvosával, ha ezek bármelyike érvényes Önre.

Súlyos bőrreakciók
Súlyos bőrreakciókat észleltek a Tyverb-bel kapcsolatban. A tünetek közé tartozhat a bőrkiütés, hólyagok és bőrhámlás.

A lehető leghamarabb mondja el kezelőorvosának, ha bármelyik tünet jelentkezik Önnél ezek közül.

Egyéb gyógyszerek és a Tyverb
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez vonatkozik egyéb vény nélkül kapható gyógyszerre és gyógynövénykészítményre is.

Különösen fontos, hogy közölje orvosával, ha az alábbi gyógyszerek közül bármelyiket szedi vagy nemrégiben szedte. Egyes gyógyszerek befolyásolhatják a Tyverb hatását vagy a Tyverb befolyásolhatja más gyógyszerek hatását. Ide tartozik néhány gyógyszer a következő csoportokban említettek közül:

- közönséges orbáncfű **–** a **depresszió** kezelésére szolgáló gyógynövénykivonat
- eritromicin, ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, vorikonazol, rifabutin, rifampicin, telitromicin **– fertőzések** kezelésére szolgáló gyógyszerek
- ciklosporin **– az immunrendszer elnyomására** szolgáló gyógyszer, pl. szervátültetés után
- ritonavir, szakvinavir – **HIV-**fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek
- fenitoin, karbamazepin – **epilepsziás görcsök** kezelésére szolgáló gyógyszerek
- ciszaprid – bizonyos **emésztőrendszeri** problémák gyógyszere
- pimozid – bizonyos **mentális egészségi problémák** kezelésére szolgáló gyógyszer
- kinidin, digoxin – bizonyos **szívbetegségek** kezelésére szolgáló gyógyszerek
- repaglinid – **cukorbetegség** kezelésére szolgáló gyógyszer
- verapamil – **magas vérnyomás** vagy **szívproblémák** (*angina*) kezelésére szolgáló gyógyszer
- nefazodon – a **depresszió** kezelésére szolgáló gyógyszer
- topotekán, paklitaxel, irinotekán, docetaxel – bizonyos **daganattípusok** kezelésére szolgáló gyógyszerek
- rozuvasztatin – a **magas koleszterinszintet** csökkentő gyógyszer
- gyomorsavcsökkentő gyógyszerek – **gyomorfekély** vagy **emésztési zavarok** kezelésére alkalmazzák

Beszélje meg orvosával, ha a fenti gyógyszerek valamelyikét szedi vagy szedte a közelmúltban.

Orvosa át fogja tekinteni az Ön által jelenleg szedett gyógyszereket, hogy megbizonyosodjon arról, nincs-e közöttük olyan, amit nem szabad a Tyverb-bel együtt alkalmazni. Orvosa tájékoztatni fogja Önt, ha létezik más lehetőség.

A Tyverb egyidejű bevétele étellel és itallal

Ne fogyasszon grépfrútlevet a Tyverb-kezelés alatt. Ez befolyásolhatja a gyógyszer hatását.

Terhesség és szoptatás

A Tyverb terhesség alatti hatása nem ismert. A Tyverb-et a terhesség ideje alatt nem szabad szedni, kivéve, ha orvosa ezt kifejezetten tanácsolja.

- **Közölje orvosával, ha Ön terhes** vagy terhességet tervez.
- **Megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia** a Tyverb-kezelés ideje alatt, illetve az utolsó adag után legalább 5 napig a teherbeesés megelőzésére.
- **Ha Ön teherbe esik** a Tyverb-kezelés ideje alatt, **közölje orvosával**.

Nem ismert, hogy a Tyverb kiválasztódik-e az anyatejbe. Ne szoptasson a Tyverb-kezelés ideje alatt, illetve az utolsó adag után legalább 5 napig.

- **Ha Ön szoptat** vagy szoptatni kíván, ezt **közölje kezelőorvosával**.

Mielőtt a Tyverb-et elkezdené szedni, **beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével**, ha bármiben bizonytalan.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Ön felelőssége eldönteni, képesnek érzi-e magát gépjármű vezetésére vagy egyéb, fokozott koncentrációt igénylő feladatok ellátására. A Tyverb lehetséges mellékhatásai hátrányosan befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ezek a hatások a „Lehetséges mellékhatások” 4. pontban vannak leírva.

A Tyverb nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Tyverb-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Orvosa a kezelendő emlőrák típusától függően fogja meghatározni a Tyverb megfelelő adagját.

Ha a Tyverb-et **kapecitabinnal kombinációban** rendelték Önnek, a szokásos adag **5 Tyverb tabletta naponta**, egyetlen adagban.

Ha a Tyverb-et **trasztuzumabbal együtt** rendelték Önnek, a szokásos adag **4 Tyverb tabletta naponta**, egyszeri adagban.

Ha a Tyverb-et **aromatáz-inhibitorral kombinációban** rendelték, a szokásos adag **6 Tyverb tabletta naponta,** egyetlen adagban.

Minden nap vegye be az előírt adagot, ameddig orvosa így rendelkezik.

Orvosa tájékoztatni fogja a másik daganatellenes gyógyszer adagjáról és arról, hogy azt hogyan kell szednie.

A tabletták bevétele

- **A tablettákat megfelelő mennyiségű vízzel, egészben nyelje le,** egyiket a másik után, minden nap azonos időpontban.
- **A Tyverb-et vagy legalább egy órával étkezés előtt vagy legalább egy órával étkezés után** kell bevenni. A Tyverb-et a napnak mindig azonos szakában, egy adott étkezéshez viszonyítva szedje – például mindig egy órával a reggeli előtt vegye be a tablettát.

Miközben a Tyverb-et szedi

- Attól függően, hogy Ön milyen mellékhatásokat észlel, kezelőorvosa javasolhatja az adag csökkentését vagy a kezelés átmeneti megszakítását.
- Orvosa a Tyverb-kezelés megkezdése előtt és az alatt vizsgálatokat is végeztet majd az Ön szívműködésének és májműködésének ellenőrzésére.

Ha az előírtnál több Tyverb-et vett be

Azonnal forduljon orvoshoz vagy gyógyszerészhez. Ha lehetséges, mutassa meg neki a gyógyszert tartalmazó csomagolást.

Ha elfelejtette bevenni a Tyverb-et

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Csak vegye be a következő adagot az előírt időpontban.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A súlyos allergiás reakció egy ritka mellékhatás (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet), és gyorsan alakul ki.
A tünetek lehetnek:

- bőrkiütés (beleértve a viszkető, kidudorodó kiütéseket),
- szokatlan sípoló légzés vagy nehézlégzés,
- a szemhéj, az ajkak vagy a nyelv feldagadása,
- izomfájdalom vagy ízületi fájdalom,
- ájulás vagy a látótér elsötétülése.

Azonnal mondja el orvosának, ha ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli. Ne vegyen be több tablettát.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1-et érinthetnek):

- hasmenés (amely kiszáradáshoz és súlyosabb szövődményekhez vezethet)
  Azonnal közölje kezelőorvosával, amint a hasmenés (laza széklet) első jeleit észleli, mivel fontos, hogy haladéktalanul kezelésben részesüljön. Úgyszintén azonnal közölje kezelőorvosával, ha a hasmenése súlyosbodik. *A 4. pont végén további információkat talál a hasmenés kockázatának csökkentéséről.*

- kiütés, bőrszárazság, viszketés
  Közölje orvosával, ha kiütést észlel. *A 4. pont végén további információkat talál a bőrkiütés kockázatának csökkentéséről.*

Egyéb nagyon gyakori mellékhatások

- étvágytalanság
- émelygés (hányinger)
- hányás
- fáradtság, gyengeségérzés
- emésztési zavarok
- székrekedés
- szájnyálkahártya gyulladás/fekélyek a szájüregben
- gyomorfájdalom
- alvászavar
- hátfájás
- végtagfájdalom
- ízületi vagy hátfájás
- bőrtünetek a tenyéren vagy a talpon (beleértve az érzéketlenséget, zsibbadást, fájdalmat, duzzanatot és kivörösödést is)
- köhögés, légszomj
- fejfájás
- orrvérzés
- hőhullámok
- szokatlan hajhullás vagy hajritkulás

Ha a fentiek közül bármely mellékhatás súlyossá vagy kellemetlenné válik, **értesítse kezelőorvosát.**

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthetnek):

- hatás a szívműködésre.

A legtöbb esetben a szívműködésre gyakorolt hatás nem jár semmilyen tünettel. Ha Ön ezzel a mellékhatással kapcsolatos tüneteket észlel, valószínűleg köztük lesz a szabálytalan szívverés és a légszomj.

- májproblémák, melyek következtében viszketés, a szemfehérje vagy a bőr sárgás elszíneződése (sárgaság), sötét vizelet vagy a has jobb felső részében fájdalom, kellemetlen érzés jelentkezhet.
- körömbetegségek – mint például a körömágy fájdalmas fertőzése és feldagadása.
- bőrrepedések (mély repedések a bőrön vagy kicserepesedett bőr).

Értesítse orvosát, ha a fenti tünetek közül bármelyik jelentkezik.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthetnek):

- a kezelés okozta tüdőgyulladás, amely légzési nehézséget vagy köhögést válthat ki. **Azonnal értesítse orvosát, ha a fenti tünetek valamelyikét észleli.**

Egyéb nem gyakori mellékhatások:
- Vérvizsgálati eredmények, amelyek a májműködés (általában enyhe és átmeneti jellegű) változásaira utalnak.

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthetnek):

- súlyos allergiás reakciók (*lásd a 4. pont elején*).

Egyes mellékhatások gyakorisága nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):
- szabálytalan szívverés (a szív elektromos aktivitásának változása).
- súlyos bőrreakció, ide tartozhat a bőrkiütés, a bőrpír, az ajkak, a szemek és a száj felhólyagosodása, a bőrhámlás, a láz, illetve ezek bármilyen kombinációja.
- pulmonális artériás hipertenzió (emelkedett vérnyomás a tüdők artériáiban (verőereiben)).

Ha egyéb mellékhatások lépnek fel

Értesítse kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel.

A hasmenés és a bőrkiütés kockázatának csökkentése

A Tyverb súlyos hasmenést okozhat

Ha a Tyverb szedése során hasmenése lesz:

- igyon bőségesen folyadékot (8–10 pohárral naponta), vizet, sportitalokat, vagy más, tiszta folyadékot;
- zsíros és fűszeres ételek helyett fogyasszon alacsony zsírtartalmú, fehérjében gazdag ételeket;
- nyers zöldség helyett egyen főtt zöldséget, és a gyümölcsöt fogyasztás előtt hámozza meg;
- kerülje a tejet és tejtermékeket (a fagylaltot is);
- kerülje a gyógynövényi kiegészítőket (egyesek hasmenést okoznak).

Tájékoztassa orvosát, ha a hasmenése nem szűnik.

A Tyverb bőrkiütést okozhat

Orvosa a kezelés előtt és alatt ellenőrizni fogja a bőrét.
Az érzékeny bőr gondozása:

- szappanmentes tisztítószerrel mosakodjon;
- használjon illatmentes, hipoallergén kozmetikumokat;
- használjon naptejet (30-as vagy magasabb faktorút).

Tájékoztassa orvosát, ha bőrkiütést észlel.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tyverb-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborékcsomagoláson vagy a tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tyverb?

- A Tyverb hatóanyaga a lapatinib. 250 mg lapatinibet tartalmaz (lapatinib-ditozilát-monohidrát formájában) filmtablettánként.
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, povidon (K30), A típusú karboximetil-keményítő-nátrium, magnézium-sztearát, hipromellóz, titán-dioxid (E171), makrogol (400), poliszorbát 80, sárga vas-oxid (E172) és vörös vas-oxid (E172).

Milyen a Tyverb külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Tyverb filmtabletta ovális, mindkét oldalán domború, sárga filmbevonatú tabletta, egyik oldalán „GS XJG” bevéséssel.

A Tyverb buborékcsomagolásban vagy tartályban kapható.

Buborékcsomagolás
Egy Tyverb csomagolás 70 vagy 84 tablettát tartalmaz, egyenként 10 vagy 12 tablettát tartalmazó alumínium buborékfóliákban. Minden buborékcsomagolás közepén egy perforáció fut végig, és így két félre osztható, amelyek mindegyikében 5 vagy 6 tabletta van, a kiszereléstől függően.

A Tyverb többszörös csomagolásban is forgalomba kerül, amely 140 db filmtablettát tartalmaz két csomagolásban, melyekben egyenként 70 tabletta van.

Tartály
A Tyverb műanyag tartályban is kapható, amelyben 70, 84, 105 vagy 140 filmtabletta van.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írország

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Németország

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

Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Románia

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

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

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.