

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Tyverb 250 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur lapatiníbtvítosýlateinhýdrat, jafngildi 250 mg af lapatiníbi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Sporöskjulaga, tvíkúptar, gular, filmuhúðaðar töflur, merktar „GS XJG“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Tyverb er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með brjóstakrabbamein, þegar æxlin yfirtjá HER2 (ErbB2);

- ásamt capecitabíni hjá sjúklingum með langt genginn sjúkdóm eða sjúkdóm með meinvörpum sem fer versnandi eftir fyrri lyfjameðferð, sem verður að hafa innihaldið antracýklín og taxón, sem og trastuzúmab þegar um meinvörp er að ræða (sjá kafla 5.1).
- ásamt trastuzúmabi hjá sjúklingum með hormónaviðtakaneikvæðan sjúkdóm með meinvörpum sem hefur versnað á fyrri meðferð(um) með trastuzúmabi ásamt meðferð með krabbameinslyfjum (sjá kafla 5.1).
- ásamt arómatasahemli hjá konum eftir tíðahvörf með hormónaviðtakajákvæðan sjúkdóm með meinvörpum, sem fram að þessu hefur ekki verið ætlunin að meðhöndla með krabbameinslyfjum. Sjúklingarnir í skráningarrannsókninni höfðu hvorki fengið meðferð með trastuzúmabi eða arómatasahemli áður (sjá kafla 4.4 og 5.1). Engar upplýsingar liggja fyrir um verkun þessarar samsetningar miðað við trastuzúmab ásamt arómatasahemli, hjá þessum hópi sjúklinga.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Tyverb skal aðeins hafin af lækni með reynslu af notkun krabbameinslyfja.

Æxli sem yfirtjá HER2 (ErbB2) eru skilgreind samkvæmt IHC3+, eða IHC2+ með genamögnun eða genamögnun eingöngu. Ákvarða skal HER2-stöðu með nákvæmum og gilduðum aðferðum.

Skammtar

Tyverb/capecitabín – skammtar við samsetta meðferð

Ráðlagður skammtur af Tyverb er 1250 mg (þ.e. fimm töflur) í einu lagi, einu sinni á dag.

Ráðlagður skammtur af capecitabíni er 2000 mg/m²/dag, tekin í 2 skömmum með 12 klst. millibili, á dögum 1-14 í 21 dags lotu (sjá kafla 5.1). Capecitabín skal taka með mat eða innan við 30 mínútum eftir mat. Sjá samantekt á eiginleikum capecitabíns.

Tyverb/trastuzúmab - skammtar við samsetta meðferð

Ráðlagður skammtur af Tyverb er 1000 mg (þ.e. fjórar töflur) í einu lagi, einu sinni á dag, samfelld.

Ráðlagður skammtur af trastuzúmabi er 4 mg/kg gefin sem hleðsluskammtur í bláæð, fylgt eftir með 2 mg/kg í bláæð einu sinni í viku (sjá kafla 5.1). Sjá samantekt á eiginleikum trastuzúmabs.

Tyverb/arómatasahemill – skammtar við samsetta meðferð

Ráðlagður skammtur af Tyverb er 1500 mg (þ.e. sex töflur) í einu lagi, einu sinni á dag.

Sjá samantekt á eiginleikum arómatasahemilsins sem gefinn er samhliða, varðandi upplýsingar um skömmtun.

Seinkun skammta og skammtalækkun

Atvik tengd hjarta

Hætta skal notkun Tyverb hjá sjúklingum með einkenni sem tengjast minnkuðu útfallsbroti vinstri slegils (LVEF) sem, samkvæmt skilgreiningu á aukaverkunum frá National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), er á stigi 3 eða hærra eða ef LVEF fellur niður fyrir neðri eðlileg mörk sem stofnunin setur (sjá kafla 4.4). Hefja má notkun Tyverb aftur í lægri skammti (750 mg/dag þegar það er gefið samhliða trastuzúmabi, 1000 mg/dag þegar það er gefið samhliða capecitabíni eða 1250 mg/dag þegar það er gefið samhliða arómatasahemli) eftir að lágmarki 2 vikur og ef LVEF nær að nýju eðlilegum mörkum og sjúklingurinn er einkennalaus.

Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga

Hætta skal notkun Tyverb hjá sjúklingum sem finna fyrir einkennum frá lungum sem eru á stigi 3 eða hærra samkvæmt NCI CTCAE (sjá kafla 4.4).

Niðurgangur

Gera skal hlé á skömmtun Tyverb hjá sjúklingum með niðurgang sem er af NCI CTCAE stigi 3 eða stigi 1 eða 2 ásamt fylgikvillum (miðlungi alvarlegir til alvarlegir krampar í kvið, ógleði eða uppköst af NCI CTCAE stigi 2 eða hærra, almennt lakara heilsufar, hiti, blóðsýking, dauðkyrningafæð, greinileg blæðing eða ofþornun) (sjá kafla 4.4 og 4.8). Notkun Tyverb má hefja aftur í minni skömmtum (minnkaðir úr 1.000 mg/dag í 750 mg/dag, úr 1.250 mg/dag í 1.000 mg/dag eða úr 1.500 mg/dag í 1.250 mg/dag) þegar niðurgangur gengur til baka að stigi 1 eða lægra. Notkun Tyverb skal hætta endanlega hjá sjúklingum með niðurgang sem er af NCI CTCAE stigi 4.

Önnur eitúráhrif

Íhuga ætti að hætta, eða gera hlé á meðferð með Tyverb, þegar eitúráhrif koma fram hjá sjúklingi, sem eru af stigi 2 eða hærra, skv. NCI CTCAE. Hefja má lyfjagjöf aftur, þegar eitúráhrif hafa minnkað niður á stig 1 eða lægra, með 1000 mg/dag þegar það er gefið samhliða trastuzúmabi, 1250 mg/dag þegar það er gefið samhliða capecitabíni eða 1500 mg/dag þegar það er gefið samhliða arómatasahemli. Ef eitúráhrif koma aftur fram, á að hefja meðferð aftur með lægri skammti af Tyverb (750 mg/dag þegar það er gefið samhliða trastuzúmabi, 1000 mg/dag þegar það er gefið samhliða capecitabíni eða 1250 mg/dag þegar það er gefið samhliða arómatasahemli).

Skert nýrnastarfsemi

Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með mikla skerðingu á nýrnastarfsemi, þar sem engin reynsla er af notkun Tyverb hjá þessum hópi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarástærseml

Hætta skal meðferð með Tyverb ef breytingar á lifrarástærseml eru alvarlegar og skulu sjúklingar ekki meðhöndlaðir aftur (sjá kafla 4.4).

Gæta skal varúðar við gjöf Tyverb hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða mikla skerðingu á lifrarástærseml, vegna aukinnar útsetningar fyrir lyfinu. Upplýsingar varðandi notkun hjá sjúklingum með skerta lifrarástærseml eru ekki nægilegar til að hægt sé að gefa ráðleggingar varðandi skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Tyverb / capecitabíns og Tyverb / trastuzúmabs hjá sjúklingum ≥65 ára.

Í III. stigs klínísku rannsókninni á Tyverb samhliða letrozóli, voru 44% af heildarfjölda sjúklinga með hormónaviðtakajákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum (þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT) N=642), ≥65 ára aldri. Yfir heildina kom ekki fram neinn munur á öryggi og verkun samsettrar meðferðar með Tyverb og letrozóli, á milli þessara sjúklinga og sjúklinga <65 ára aldri.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Tyverb hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Tyverb er ætlað til inntöku.

Dagsskammtinum af Tyverb skal ekki skipt upp. Tyverb skal taka annaðhvort a.m.k. einni klukkustund fyrir mat eða a.m.k. einni klukkustund eftir mat. Til að lágmarka breytileika hjá hverjum sjúklingi, skal gjöf Tyverb haldið í föstum skorðum m.t.t. matar, t.d. alltaf tekið einni klukkustund fyrir mat (sjá kafla 4.5 og 5.2 varðandi upplýsingar um frásög).

Ekki skal bæta upp fyrir skammta sem gleymist að taka, en meðferð skal haldið áfram með næsta ætlaða dagsskammti (sjá kafla 4.9).

Taka skal mið af upplýsingum í samantektum á eiginleikum lyfja sem gefin eru samhliða, varðandi viðeigandi upplýsingar um skammta þeirra, þ.m.t. hugsanlegar skammtalækkanir, frábendingar og öryggisupplýsingar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Upplýsingar sýna að Tyverb ásamt krabbameinslyfjameðferð er ekki eins virkt og trastuzúmab við notkun ásamt krabbameinslyfjameðferð.

Eiturverkanir á hjarta

Greint hefur verið frá tengslum lapatiníbs við lækun á útfallsbroti vinstri slegils (LVEF) (sjá kafla 4.8). Notkun lapatiníbs hefur ekki verið metin hjá sjúklingum með hjartabilun með einkennum. Gæta skal varúðar ef gefa á Tyverb sjúklingum með sjúkdóma sem gætu skert virkni vinstri slegils (þ.m.t. gjöf samhliða lyfjum sem hugsanlega hafa eiturverkanir á hjarta). Meta skal starfseml hjarta,

þ.m.t. LVEF hjá öllum sjúklingum áður en meðferð með Tyverb er hafin til að tryggja að grunnngildi LVEF hjá sjúklingnum sé innan eðlilegra marka sem stofnunin setur. LVEF skal metið áfram meðan á meðferð með Tyverb stendur til að tryggja að LVEF falli ekki niður fyrir ásætlanleg mörk (sjá kafla 4.2). Í sumum tilvikum getur LVEF-lækkun verið alvarleg og valdið hjartabilun. Greint hefur verið frá dauðsföllum, en dánarorsök er óljós. Í rannsóknum sem gerðar voru samkvæmt klínísku þróunaráætluninni fyrir lapatiníb, var greint frá aukaverkunum á hjarta, m.a. lækkun á LVEF hjá u.þ.b. 1% sjúklinga. Lækkunir á LVEF með einkennum komu fram hjá u.þ.b. 0,3% sjúklinga sem fengu lapatiníb. Í lykilrannsókninni þegar lapatiníb var gefið ásamt trastuzúmabi þegar meinvörp voru til staðar, var tíðni aukaverkana á hjarta, þ.m.t. lækkunir á LVEF, hins vegar hærri (7%) en í hópnum sem fékk lapatiníb eitt sér (2%). Aukaverkanir á hjarta sem komu fram í þessari rannsókn voru sambærilegar þeim sem áður höfðu komið fram fyrir lapatiníb, bæði hvað varðar eðli og alvarleika.

Sýnt var fram á þéttniháða lengingu á QTc-bili í sérstakri víxlrannsókn með samanburði við lyfleysu hjá einstaklingum með langt genginn æxlisvöxt.

Gæta skal varúðar ef Tyverb er gefið sjúklingum með sjúkdóm sem getur valdið lengingu QTc (þ.m.t. of lágt kalíum, of lágt magnesíum og meðfætt heilkenni langs QT-bils), samhliða gjöf lyfja sem vitað er að lengja QT-bil, eða við aukna útsetningu fyrir lapatiníbi t.d. við samhliðameðferð með öflugum CYP3A4 hemlum. Leiðréttu skal kalíumskort eða magnesíumskort áður en meðferð er hafin. Taka skal hjartalínurit og mæla QT-bil áður en meðferð með Tyverb hefst og einni til tveimur vikum eftir að meðferð er hafin. Einnig skal íhuga að taka hjartalínurit eftir klínískum þörfum, t.d. eftir að samhliðameðferð er hafin sem getur haft áhrif á QT-bil eða sem getur milliverkað við lapatiníb.

Millivefslungnasjúkdómur og lungnabólga

Lapatiníb hefur verið tengt tilkynningum um eitúráhrif á lungu, þ.m.t. millivefslungnasjúkdóm og lungnabólgu (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með einkennum um eitúráhrif á lungu hjá sjúklingum (mæði, hósti, hiti) og hætta meðferð hjá sjúklingum sem fá einkenni sem eru af 3. stigi NCI CTCAE eða hærri. Eitúráhrif á lungu geta verið alvarleg og valdið öndunarbílun. Greint hefur verið frá dauðsföllum en dánarorsök er óljós.

Eitúráhrif á lifur

Eitúráhrif á lifur hafa komið fyrir við notkun Tyverb, sem geta í mjög sjaldgæfum tilvikum verið banvæn. Eitúráhrifin á lifur geta komið fram nokkrum dögum eða mánuðum eftir að meðferð er hafin. Í upphafi meðferðar skal upplýsa sjúklinga um hugsanleg eitúráhrif á lifur. Fylgjast á með lifrarstarfsemi (transamínösum, bílirúbíni og alkalískum fosfatösum) áður en meðferðin er hafin og síðan mánaðarlega, eða eftir því sem klínískt á við. Skömmtn Tyverb skal hætt ef breytingar á lifrarstarfsemi eru alvarlegar og skulu sjúklingar ekki meðhöndlaðir aftur. Hjá sjúklingum sem hafa HLA-samsæturnar DQA1*02:01 og DRB1*07:01 er aukin hætta á eitúráhrifum á lifur í tengslum við notkun Tyverb. Í stórri, slembaðri, klínískri rannsókn á einlyfjameðferð með Tyverb (n=1.194), var uppsöfnuð heildartíðni alvarlegs lifrarskaða (ALT>5 sinnum eðlileg efri mörk, NCI CTCAE stig 3) eftir meðferð í 1 ár, 2,8%. Uppsöfnuð tíðni hjá þeim sem voru með DQA1*02:01 og DRB1*07:01 samsæturnar var 10,3% og 0,5% hjá þeim sem ekki voru með samsæturnar. Áhættutengdu HLA-samsæturnar eru algengar (15 til 25%) hjá einstaklingum af hvítum kynstofni, Asískum, afrískum og suður amerískum uppruna, en tíðni þeirra er lægri (1%) hjá Japönum.

Gæta skal varúðar ef Tyverb er ávísað sjúklingum með miðlungsmikla eða mikla skerðingu á lifrarstarfsemi og sjúklingum með mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Niðurgangur

Greint hefur verið frá niðurgangi, þ.m.t. alvarlegum niðurgangi, við meðferð með Tyverb (sjá kafla 4.8). Niðurgangur getur verið lifshættulegur ef honum fylgir ofþornun, skert nýrnastarfsemi, dauðkyrningafæð og/eða truflanir á saltajafnvægi. Greint hefur verið frá dauðsföllum. Niðurgangur kemur yfirleitt snemma fram í meðferð með Tyverb og um helmingur sjúklinga með niðurgang finna fyrst fyrir honum innan 6 daga. Hann varir yfirleitt í 4-5 daga. Niðurgangur af völdum Tyverb er

yfirleitt á lágu stigi, en alvarlegur niðurgangur á NCI CTCAE stigi 3 kemur fyrir hjá <10% og á stigi 4 hjá <1% sjúklinga. Við upphaf meðferðar skal meta hæðamynstur sjúklingsins og önnur einkenni (t.d. hita, verkjakrampa, ógleði, uppköst, sundl og þorsta), til að hægt sé að greina breytingar meðan á meðferð stendur og til að auðvelda greiningu sjúklinga í aukinni hættu á að fá niðurgang. Sjúklingum skal ráðlagt að greina strax frá öllum breytingum á hæðamynstri sínu. Ef um er að ræða niðurgang sem hugsanlega getur orðið alvarlegur skal íhuga talningu daufkyrninga og mælingu á líkamshita. Fyrirbyggjandi meðferð gegn niðurgangi með stoppandi lyfjum er mikilvæg. Í alvarlegum tilvikum gæti þurft að meðhöndla niðurganginn með söltum og vökva, til inntöku eða í bláæð, notkun sýklalyfja svo sem flúorókinólóna (einkum ef niðurgangur er viðvarandi í meira en sólarhring, um er að ræða hita eða daufkyrningafæð á stigi 3 eða 4) og gera hlé eða stöðva meðferð með Tyverb (sjá kafla 4.2 - seinkum skammta og skammtalækkun - niðurgangur).

Alvarleg húðviðbrögð

Greint hefur verið frá alvarlegum húðviðbrögðum við notkun Tyverb. Ef grunur er um regnbogaroða eða lífshættuleg viðbrögð svo sem Stevens-Johnson heilkenni eða eitrunardreplos húðþekju (t.d. versnandi útbrot á húð, oft ásamt blöðrum eða sárum í slímhúð) skal meðferð með Tyverb hætt.

Samhliða meðferð með CYP3A4-hemlum eða -örvum

Forðast skal samhliða meðferð með CYP3A4-örvum vegna hættu á minnkaðri útsetningu fyrir lapatiníbi (sjá kafla 4.5).

Forðast skal samhliða meðferð með öflugum CYP3A4-hemlum vegna hættu á aukinni útsetningu fyrir lapatiníbi (sjá kafla 4.5).

Forðast skal neyslu greipaldinsafa meðan á meðferð með Tyverb stendur (sjá kafla 4.5).

Forðast skal notkun Tyverb samhliða lyfjum til inntöku, með þröngt lækningabil, sem eru hvarfefni CYP3A4 og/eða CYP2C8 (sjá kafla 4.5).

Forðast ætti samhliða meðferð með lyfjum sem hækka pH-gildi í maga, þar sem dregið getur úr leysni og frásogi lapatiníbs (sjá kafla 4.5).

Tyverb inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á lapatiníb

Lapatiníb umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A (sjá kafla 5.2).

Útsetning heilbrigðra sjálfboðaliða sem fengu ketókónazól, öflugan CYP3A4-hemil, 200 mg tvisvar á dag í 7 daga, fyrir lapatiníbi (100 mg á dag), jókst u.þ.b. 3,6-falt og helmingunartíminn lengdist 1,7-falt. Forðast ætti samhliða gjöf Tyverb og öflugra CYP3A4-hemla (t.d. rítónavírs, saquínavírs, telitrómýcíns, ketókónazóls, ítrakónazóls, vorikónazóls, posakónazóls, nefzódóns). Gæta skal varúðar við samhliða gjöf Tyverb og miðlungsöflugra CYP3A4-hemla og fylgjast skal vandlega með klínískum aukaverkunum.

Útsetning heilbrigðra sjálfboðaliða sem fengu karbamazepín, CYP3A4-örva, 100 mg tvisvar á dag í 3 daga og 200 mg tvisvar á dag í 17 daga, fyrir lapatiníbi, minnkaði um u.þ.b. 72%. Forðast ætti samhliða notkun Tyverb og þekktra CYP3A4-örva (t.d. rífampicíns, rífabútíns, karbamazepíns, fenýtóíns eða jóhannesarjurtar (*Hypericum perforatum*)).

Lapatiníb er hvarfefni flutningspróteinanna Pgp og BCRP. Hemlar (ketókónazól, ítrakónazól, kínidín, verapamíl, ciklospórín og erýtrómýcín) og örvar (rífampicín og jóhannesarjurt) þessara próteina gætu breytt útsetningu fyrir og/eða dreifingu lapatiníbs (sjá kafla 5.2).

Leysni lapatiníbs er háð sýrustigi. Forðast skal samhliða meðferð með lyfjum sem hækka pH-gildi í maga, þar sem dregið getur úr leysni og frásogi lapatiníbs. Fyrri meðferð með prótónupumpuhemli (esómeprasóli) dró úr útsetningu fyrir lapatiníbi um að meðaltali 27% (bil: 6% til 49%). Þessi áhrif minnka með hækkandi aldri frá um það bil 40 til 60 ára.

Áhrif lapatiníbs á önnur lyf

Lapatiníb hindrar CYP3A4 *in vitro* í þéttni sem hefur klínísku þýðingu. Notkun Tyverb samhliða mídazólami til inntöku leiddi til u.þ.b. 45% aukningar á AUC fyrir mídazólami. Engin klínískt mikilvæg aukning varð á AUC þegar mídazólami var gefið í æð. Forðast skal notkun Tyverb samhliða lyfjum til inntöku, með þröngt lækningabil, sem eru hvarfefni CYP3A4 (t.d. cisapríði, pimózíði og kínidíni) (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Lapatiníb hindrar CYP2C8 *in vitro* í þéttni sem hefur klínísku þýðingu. Forðast skal notkun Tyverb samhliða lyfjum með þröngt lækningabil, sem eru hvarfefni CYP2C8 (t.d. repaglíníði) (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Gjöf lapatiníbs samhliða paklítaxeli í bláæð jók útsetningu fyrir paklítaxeli um 23% vegna hindrunar lapatiníbs á CYP2C8 og/eða Pgp. Aukin tíðni og alvarleiki niðurgangs og dauðfyrningafæðar hefur komið fram með þessari samsetningu í klínískum rannsóknum. Gæta skal varúðar ef lapatiníb er gefið samhliða paklítaxeli.

Við gjöf lapatiníbs samhliða dóketaxeli í bláæð varð hvorugt virku efnanna fyrir marktækum áhrifum hvað varðar AUC eða C_{max}. Tíðni dauðfyrningafæðar af völdum dóketaxels jókst hins vegar.

Gjöf Tyverb samhliða írínótekani (gefnu sem hluta af FOLFIRI-meðferð) leiddi til u.þ.b. 40% aukningar á AUC fyrir SN-38, hið virka umbrotsefni írínótekans. Ekki er vitað nákvæmlega hvernig þessi milliverkun verður, en gert er ráð fyrir að hún stafi af hömlun lapatiníbs á einu eða fleiri flutningspróteinum. Fylgjast skal vandlega með aukaverkunum ef Tyverb er gefið samhliða írínótekani og íhuga skal að minnka skammta írínótekans.

Lapatiníb hindrar flutningspróteinið Pgp *in vitro* í þéttni af klínískri þýðingu. Gjöf lapatiníbs samhliða dígoxíni til inntöku leiddi til um 80% aukningar á AUC fyrir dígoxín. Gæta skal varúðar við gjöf lapatiníbs samhliða lyfjum með þröngt lækningabil, sem eru hvarfefni Pgp og íhuga skal minnkun á skammti Pgp-hvarfefnisins.

Lapatiníb hindrar flutningspróteinið BCRP og OATP1B1 *in vitro*. Klínísk þýðing þessara áhrifa hefur ekki verið metin. Ekki er hægt að útloka að lapatiníb hafi áhrif á lyfjahvörf hvarfefna BCRP (t.d. tópotecans) og OATP1B1 (t.d. rósuvasatíns) (sjá kafla 5.2).

Samhliða notkun Tyverb og capecítabíns, letrózóls eða trastuzúmabs hafði ekki merkjanleg áhrif á lyfjahvörf þessara lyfja (eða umbrotsefna capecítabíns) eða lapatiníbs.

Milliverkanir við mat og drykk

Aðgengi lapatiníbs allt að því fjórfaldast með mat, háð t.d. fituinnihaldi máltíðarinnar. Ennfremur, háð tegund fæðunnar, er aðgengið u.þ.b. 2-3-sinnum meira þegar lapatiníb er tekið 1 klukkustund eftir máltíð borið saman við 1 klukkustund fyrir fyrstu máltíð dagsins (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Forðast ætti neyslu greipaldinsafa meðan á meðferð með Tyverb stendur þar sem hann getur hindrað CYP3A4 í þarmaveggnum og aukið aðgengi lapatiníbs.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota viðeigandi getnaðarvarnir og forðast að verða þungaðar meðan á meðferð með Tyverb stendur og í að minnsta kosti 5 daga eftir að síðasti skammturinn er tekinn.

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun Tyverb á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg hættu fyrir menn er ekki þekkt.

Tyverb ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstagjöf

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi notkunar Tyverb meðan á brjóstagjöf stendur. Ekki er vitað hvort lapatiníb berst í brjóstamjólk hjá konum. Vaxtarskerðing kom fram hjá rottuungum sem útsettir voru fyrir lapatiníbi með brjóstamjólk. Konur skulu hætta brjóstagjöf meðan á meðferð með Tyverb stendur og í að minnsta kosti 5 daga eftir að síðasti skammturinn er tekinn.

Frjósemi

Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um notkun Tyverb hjá konum á barneignaraldri.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tyverb hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Lyfjafræðileg verkun lapatiníbs ætti ekki að skerða slíka hæfni. Hafa skal í huga klínískt ástand sjúklings og öryggi lapatiníbs við mat á hæfni sjúklings til að framkvæma verk er krefjast dómgreindar, hreyfi- og vitsmunalegrar færni.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á aukaverkunum

Öryggi notkunar lapatiníbs einlyfjameðferðar og með öðrum krabbameinslyfjameðferðum, hefur verið metið í ýmsum gerðum krabbameina hjá meira en 20.000 sjúklingum, þ.m.t. 198 sjúklingum sem fengu lapatiníb ásamt capecitabíni, 149 sjúklingum sem fengu lapatiníb ásamt trastuzúmabi og 654 sjúklingum sem fengu lapatiníb ásamt letrozóli (sjá kafla 5.1).

Algengustu aukaverkanirnar (>25%) við meðferð með lapatiníbi voru frá meltingarvegi (svo sem niðurgangur, ógleði og uppköst) og útbrot. Handa-fótaheilkenni (PPE; palmar-plantar erythrodysesthesia) var einnig algengt (>25%) þegar lapatiníb var gefið ásamt capecitabíni. Tíðni PPE var svipuð í hópnum sem fékk lapatiníb og capecitabín og hópnum sem fékk capecitabín eitt sér. Niðurgangur var algengasta aukaverkunin sem leiddi til þess að meðferð var hætt þegar lapatiníb var gefið ásamt capecitabíni, eða letrozóli.

Ekki hefur verið greint frá neinum viðbótaraukaverkunum tengdum notkun lapatiníbs ásamt trastuzúmabi. Tíðni eiturverkana á hjarta jókst, en eðli og alvarleiki þessara aukaverkana voru svipuð og þeim sem greint var frá í klínískri áætlun fyrir lapatiníb (sjá kafla 4.4 - eiturverkanir á hjarta). Þessar upplýsingar eru byggðar á útsetningu fyrir þessari samsetningu hjá 149 sjúklingum í lykilrannsókninni.

Tafla yfir aukaverkanir

Greint hefur verið frá orsakatengslum milli eftirtalinna aukaverkana og notkunar lapatiníbs eins sér eða ásamt capecitabíni, trastuzúmabi eða letrozóli.

Tíðni aukaverkana er flokkuð á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Ónæmiskerfi	
Mjög sjaldgæfar	Ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðafnæmi (sjá kafla 4.3)
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar	Lystarleysi
Geðræn vandamál	
Mjög algengar	Svefnleysi*
Taugakerfi	
Mjög algengar	Höfuðverkur†
Algengar	Höfuðverkur*
Hjarta	
Algengar	Lækkað útfallsbrot vinstri slegils (sjá kafla 4.2 - skammtalækkun - atvik tengd hjarta - og kafla 4.4)
Tíðni ekki þekkt	Takttruflanir frá sleglum/margbreytilegur sleglahraðtaktur, lenging QT-bils á hjartarafriti**
Æðar	
Mjög algengar	Hitakóf†
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Mjög algengar	Blóðnasir†, hósti†, mæði†.
Sjaldgæfar	Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga.
Tíðni ekki þekkt	Lungnaslagæðaháþrýstingur**.
Meltingarfæri	
Mjög algengar	Niðurgangur, sem valdið getur ofþornun (sjá kafla 4.2 - seinkun skammta og skammtalækkun - önnur eituráhrif og kafla 4.4), ógleði, uppköst, meltingartruflanir*, munnbólga*, hægðatregða*, kviðverkir*.
Algengar	Hægðatregða†
Lifur og gall	
Algengar	Gallrauðadreyri, lifrareitrun (sjá kafla 4.4).
Húð og undirhúð	
Mjög algengar	Útbrot (þ.m.t. húðbólga sem líkist þrymlabólum (dermatitis acneiform)) (sjá kafla 4.2 - seinkun skammta og skammtalækkun - önnur eituráhrif), þurr húð*†, handa-fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysesthesia)*, hárlos†, kláði†.
Algengar	Naglakvillar þ.m.t. naglgerðisbólga, sprungur í húð.
Tíðni ekki þekkt	Alvarleg húðviðbrögð, þar með talið Stevens Johnson heilkenni og eitrunardreplos húðþekju**
Stoðkerfi og bandvefur	
Mjög algengar	Verkir í útlimum*†, bakverkir*†, liðverkir†
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar	Þreyta, bólgur í slímhúð*, þróttleysi†.

* Þessar aukaverkanir komu fram þegar lapatiníb var gefið ásamt capecitabíni.

† Þessar aukaverkanir komu fram þegar lapatiníb var gefið ásamt letrozóli.

** Aukaverkanir sem komu fram í aukaverkanatilkynningum og birtum heimildum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Lækkað útfallsbrot vinstri slegils og lenging QT-bils

Greint hefur verið frá skertu útfalli vinstri slegils (LVEF) hjá u.þ.b. 1% sjúklinga á lapatiníbi, sem var án einkenna í meira en 70% tilvika. LVEF-skerðing gekk til baka eða minnkaði í yfir 70% tilvika, í u.þ.b. 60% þeirra þegar meðferð með lapatiníbi var hætt og í u.þ.b. 40% tilvika var notkun lapatiníbs haldið áfram. Skerðing á LVEF, með einkennum, kom fram hjá u.þ.b. 0,3% sjúklinga sem fengu meðferð með lapatiníbi einu sér eða ásamt öðrum krabbameinslyfjum. Aukaverkanir sem komu fram voru m.a. mæði, hjartabilun og hjartsláttarónot. Alls náðu 58% þessara sjúklinga sem fengu einkenni bata. Greint var frá LVEF-skerðingu hjá 2,5% sjúklinga sem fengu lapatiníb ásamt capecitabíni, samanborið við 1,0% hjá þeim sem fengu capecitabín eitt sér. Greint var frá LVEF-skerðingu hjá 3,1% sjúklinga sem fengu lapatiníb ásamt letrózóli, samanborið við 1,3% sjúklinga sem fengu letrózól og lyfleysu. Greint var frá lækunum á LVEF hjá 6,7% sjúklinga sem fengu lapatiníb ásamt trastuzúmabi, samanborið við 2,1% sjúklinga sem fengu lapatiníb eitt sér.

Þéttiháð lenging á QTcF (hámarks meðaltal $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 8,75 msek.; 90% CI 4,08, 13,42) kom fram í sérstakri QT rannsókn hjá sjúklingum með langt genginn æxlisvöxt (sjá kafla 4.4).

Niðurgangur

Niðurgangur kom fram hjá u.þ.b. 65% sjúklinga sem fengu meðferð með lapatiníbi ásamt capecitabíni, hjá 64% sjúklinga sem fengu lapatiníb ásamt letrózóli og hjá 62% sjúklinga sem fengu lapatiníb ásamt trastuzúmabi. Í flestum tilvikum var niðurgangurinn á stigi 1 eða 2 og leiddi ekki til þess að meðferð með lapatiníbi var hætt. Niðurgangur svarar fyrirbyggjandi meðferð vel (sjá kafla 4.4). Þó hefur verið tilkynnt um nokkur tilvik af bráðri nýrnabilun, sem afleiðing af alvarlegri ofþornun af völdum niðurgangs.

Útbrot

Útbrot komu fram hjá u.þ.b. 28% sjúklinga sem fengu lapatiníb ásamt capecitabíni, hjá 45% sjúklinga sem fengu lapatiníb ásamt letrózóli og hjá 23% sjúklinga sem fengu lapatiníb ásamt trastuzúmabi. Útbrotin voru yfirleitt væg og leiddu ekki til þess að meðferð með lapatiníbi var hætt. Læknum sem ávísa lyfinu er ráðlagt að skoða húð áður en meðferð er hafin og reglulega meðan á meðferð stendur. Sjúklingar sem finna fyrir viðbrögðum í húð skulu hvattir til að forðast sólarljós og að bera á sig virka sólarvörn með sólarvarnarstuðli ≥ 30 . Ef viðbrögð koma fram í húð skal skoða allan líkamann í hverri lækisheimsókn þar til einn mánuður er liðinn frá því að einkenni hurfu. Sjúklingum með veruleg eða viðvarandi viðbrögð í húð skal vísa til húðsjúkdómalæknis.

Eituráhrif á lifur

Hætta á eituráhrifum á lifur af völdum lapatiníbs tengdist því að HLA-samsæturnar DQA1*02:01 og DRB1*07:01 væru til staðar (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ekkert sértækt móteitur er til sem hindrar EGFR (ErB1)- og/eða HER2 (ErB2)-týrosínfosfórun. Hæsti skammtur til inntöku af lapatiníbi sem gefinn hefur verið í klínískum rannsóknum er 1800 mg einu sinni á dag.

Greint hefur verið frá ofskömmunartilvikum, með og án einkenna, hjá sjúklingum í meðferð með Tyverb. Hjá sjúklingum sem tóku allt að 5000 mg af lapatiníbi, fólu einkenni í sér þekktar aukaverkanir af völdum lapatiníbs (sjá kafla 4.8) og í sumum tilvikum særindi í hársverði og/eða bólgu í slímhúð. Í einu tilviki, þar sem sjúklingur tók 9000 mg af Tyverb, kom einnig fram sínus-hraðsláttur (á annars eðlilegu hjartalínuriti).

Lapatiníb skilst ekki marktækt út um nýru og er að stórum hluta bundið próteinum í plasma. Því er ekki gert ráð fyrir að blóðskilun sé áhrifarík aðferð við að auka útskilnað lapatiníbs.

Frekari meðferð skal vera í samræmi við klínísk einkenni eða ráðleggingar eitrunarmiðstöðvar, þar sem þær liggja fyrir.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, HER2-týrósináskínasahemlar, ATC-flokkur: L01EH01.

Verkunarháttur

Lapatiníb, sem er 4-anilínókinazólín, er hemill á innanfrumutýrósináskínasahneppi (intracellular tyrosine kinase domains) bæði hjá EGFR (ErbB1)- og HER2 (ErbB2)- viðtökum (áætluð K_i^{app} gildi annars vegar 3 nM og hins vegar 13 nM) með hægum losunarhraða frá þessum viðtökum (helmingunartími 300 mínútur eða meira). Lapatiníb hindrar ErbB-hvattan æxlisvöxt *in vitro* og í ýmsum dýralíkönunum.

Með notkun lapatiníbs ásamt trastuzúmabi getur fengist viðbótarverkunarháttur, auk þess er hugsanlegt að ónæmisferlar skarist ekki. Vaxtarhamlandi áhrif lapatiníbs voru metin í trastuzúmab-skilyrtum frumulínum. Lapatiníb hélt marktækri verkun gegn HER2-mögnuðum frumulínum brjóstakrabbameins sem valdar voru til langtímavaxtar í trastuzúmab-umhverfi *in vitro* og hafði samverkandi áhrif við notkun ásamt trastuzúmabi í þessum frumulínum.

Verkun og öryggi

Samsett meðferð með Tyverb og capecitabíni

Verkun og öryggi Tyverb ásamt capecitabíni hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein en almennt gott heilsufar, voru metin í slembaðri, III. stigs rannsókn. Sjúklingar sem töldust hæfir til þátttöku voru með HER2-yfirtjáningu, langt gengið staðbundið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum, í framgangi eftir fyrri meðferð sem fól í sér notkun taxana, antracyklína og trastuzúmabs. Útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) var metið hjá öllum sjúklingum (með hjartaómun [Echo] eða ísótópaskanni [MUGA]) áður en meðferð var hafin með Tyverb, til að tryggja að LVEF-grunnildi væri innan eðlilegra marka stofnunarinnar. Í klínísku rannsókninni var fylgst með LVEF, með u.þ.b. átta vikna millibili meðan á meðferð með Tyverb stóð, til að tryggja að það lækkaði ekki niður fyrir neðri eðlileg mörk stofnunarinnar. Meirihluti tilvika LVEF-lækkunar (meira en 60% af tilvikunum) kom fram á fyrstu níu vikum meðferðar, hins vegar lágu takmarkaðar upplýsingar fyrir varðandi langtímanotkun.

Sjúklingum var slembiraðað í hópa sem fengu annaðhvort Tyverb, 1250 mg einu sinni á dag (í einu lagi), og capecitabín (2000 mg/m²/dag á dögum 1-14 af hverjum 21 degi), eða capecitabín eitt sér (2500 mg/m²/dag á dögum 1-14 af hverjum 21 degi). Meginendapunkturinn var tími að framgangi (TTP). Um matið sáu rannsóknaraðili og óháð matsnefnd og voru þessir aðilar blindaðir gagnvart meðferðinni. Rannsóknin var stöðvuð á grundvelli fyrirfram ákveðinnar milligreiningar á niðurstöðum, sem sýndi lengdan tíma að framgangi hjá sjúklingum sem fengu Tyverb ásamt capecitabíni. Frá því að milligreiningin var gerð og þar til hætt var að skrá sjúklinga til þátttöku, voru 75 sjúklingar til viðbótar skráðir til þátttöku í rannsókninni. Greining rannsóknaraðila á niðurstöðunum, við lok innskráninga sjúklinga, er sýnd í töflu 1.

Tafla 1 **Upplýsingar um tíma að framgangi úr EGF100151-rannsókninni (Tyverb/capecitabín)**

	Mat rannsóknaraðila	
	Tyverb (1250 mg/dag)+ capecitabín (2000 mg/m²/dag, daga 1-14 af hverjum 21 degi)	Capecitabín (2500 mg/m²/dag, daga 1-14 af hverjum 21 degi)
	(N = 198)	(N = 201)
Fjöldi TTP-tilvika	121	126
Miðgildi TTP, vikur	23,9	18,3
Áhættuhlutfall	0,72	
(95% öryggismörk)	(0,56; 0,92)	
p-gildi	0,008	

Óháð mat á niðurstöðunum sýndi einnig að þegar Tyverb var gefið ásamt capecitabíni var tíminn að framgangi marktækt lengri (áhættuhlutfall 0,57 [95% öryggismörk 0,43; 0,77] p=0,0001) en þegar capecitabín var gefið eitt sér.

Niðurstöður uppfærðrar greiningar á gögnum um heildarlifun til 28. september 2007 eru sýndar í töflu 2.

Tafla 2 **Upplýsingar um heildarlifun úr EGF100151-rannsókninni (Tyverb/capecitabín)**

	Tyverb (1250 mg/dag)+ capecitabín (2000 mg/m²/dag, daga 1-14 af hverjum 21 degi)	Capecitabín (2500 mg/m²/dag, daga 1-14 af hverjum 21 degi)
	(N = 207)	(N = 201)
Fjöldi látinna einstaklinga	148	154
Miðgildi heildarlifunar, vikur	74,0	65,9
Áhættuhlutfall	0,9	
(95% öryggismörk)	(0,71; 1,12)	
p-gildi	0,3	

Í hópnum sem fékk samsetta meðferð voru 4 (2%) með framgang í miðtaugakerfi samanborið við 13 (6%) í hópnum sem fékk capecitabín eitt sér.

Upplýsingar liggja fyrir um verkun og öryggi Tyverb ásamt capecitabíni samanborið við trastuzúmað ásamt capecitabíni. Í slembaðri III. stigs rannsókn (EGF111438) (N=540) var borin saman verkun meðferðaráætlananna tveggja, varðandi tíðni þess að fyrsta endurkoma sjúkdóms sé í miðtaugakerfi, hjá konum með brjóstakrabbamein með meinvörpum sem yfirtjá HER2. Sjúklingum var slembiraðað á annaðhvort Tyverb 1.250 mg einu sinni á dag (samfellt) og capecitabín (2.000 mg/m²/dag á dögum 1-14 af hverjum 21 degi), eða trastuzúmað (8 mg/kg hleðsluskammt fylgt eftir með innrennsli 6 mg/kg þriðju hverja viku) og capecitabín (2.500 mg/m²/dag á dögum 1-14 af hverjum 21 degi). Slembiröðuninni var stýrt samkvæmt fyrri meðferð með trastuzúmabi og fjölda fyrri meðferða gegn sjúkdóm með meinvörpum. Rannsóknin var stöðvuð þar sem milligreining (N=475) sýndi lága tíðni tilvika í miðtaugakerfi og meiri verkun hjá arminum sem fékk trastuzúmað og capecitabín hvað varðar lifun án framgangs og heildarlifun (sjá niðurstöður úr lokagreiningu í töflu 3).

Í arminum sem fékk Tyverb og capecitabín kom framgangur fyrst fram í miðtaugakerfi hjá 8 sjúklingum (3,2%) samanborið við 12 sjúklinga (4,8%) í arminum sem fékk trastuzúmað og capecitabín.

Áhrif lapatiníbs á meinvörp í miðtaugakerfinu

Hvað varðar hlutlæga svörun reyndist virkni lapatiníbs í meðferð gegn staðfestum meinvörpum í miðtaugakerfinu vera hófleg. Takmörkuð fyrirbyggjandi virkni gegn meinvörpum í miðtaugakerfinu kom fram þegar um brjóstakrabbamein með meinvörpum og brjóstakrabbamein á byrjunarstigi var að ræða.

Tafla 3 Greining á lifun án framgangs og heildarlifun samkvæmt mati rannsóknaraðila

	Lifun án framgangs (PFS) samkvæmt mati rannsóknaraðila		Heildarlifun	
	Tyverb (1250 mg/dag) + capecitabín (2000 mg/m ² /dag, daga 1-14 af hverjum 21 degi)	Trastuzúmab (8 mg/kg hleðsluskammtur fylgt eftir með innrennsli 6 mg/kg þriðju hverja viku) + capecitabín (2500 mg/m ² /dag, daga 1-14 af hverjum 21 degi)	Tyverb (1250 mg/dag) + capecitabín (2000 mg/m ² /dag, daga 1-14 af hverjum 21 degi)	Trastuzúmab (8 mg/kg hleðsluskammtur fylgt eftir með innrennsli 6 mg/kg þriðju hverja viku) + capecitabín (2500 mg/m ² /dag, daga 1-14 af hverjum 21 degi)
ITT þýði				
N	271	269	271	269
Fjöldi (%) með tilvik ¹	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
Kaplan-Meier mat, mánuðir ^a				
Miðgildi (95% CI)	6,6 (5,7, 8,1)	8,0 (6,1, 8,9)	22,7 (19,5, -)	27,3 (23,7, -)
Áhættu-hlutfall eftir skiptingu ^b				
Áhættuhlutfall (95% CI)	1,30 (1,04, 1,64)		1,34 (0,95, 1,90)	
p-gildi	0,021		0,095	
Einstaklingar sem höfðu áður fengið trastuzúmab*				
N	167	159	167	159
Fjöldi (%) með tilvik ¹	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Miðgildi (95% CI)	6,6 (5,7, 8,3)	6,1 (5,7, 8,0)	22,7 (20,1,-)	27,3 (22,5, 33,6)
Áhættuhlutfall (95% CI)	1,13 (0,85, 1,50)		1,18 (0,76, 1,83)	
Einstaklingar sem ekki höfðu áður fengið trastuzúmab*				
N	104	110	104	110
Fjöldi (%) með tilvik ¹	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Miðgildi (95% CI)	6,3 (5,6, 8,1)	10,9 (8,3, 15,0)	NE ² (14,6, -)	NE ² (21,6, -)
Áhættuhlutfall (95% CI)	1,70 (1,15, 2,50)		1,67 (0,94, 2,96)	
CI = öryggisbil				
a. PFS var skilgreint sem tími frá slembiröðun að fyrsta degi framgangs sjúkdómsins eða dauðsfall af hvaða ástæðu sem er eða að stöðvun rannsóknar.				
b. Mat (Pike estimate) á áhættuhlutfalli meðferðarinnar, <1 bendir til minni hættu fyrir Tyverb og capecitabín samanborið við trastuzúmab og capecitabín.				
1. PFS tilvik eru framgangur eða dauðsfall og tilvik fyrir heildarlifun eru dauðsfall af hvaða ástæðu sem er.				
2. NE = miðgildi náðist ekki.				
* Eftirá greining (Post hoc)				

Samsett meðferð með Tyverb og trastuzúmabi

Verkun og öryggi lapatiníbs ásamt trastuzúmabi við brjóstakrabbameini með meinvörpum, voru metin í slembaðri rannsókn. Sjúklingar sem uppfylltu þátttökuskilyrði voru konur, með ErbB2 magnað brjóstakrabbamein (eða sem yfirtjáir prótein) með meinvörpum á stigi IV, sem höfðu verið útsettar fyrir meðferð með antracyklínunum og taxönunum. Samkvæmt rannsóknaráætlun áttu sjúklingar auk þess að hafa verið flokkaðir, af rannsóknarlæknum, með versnandi sjúkdóm, í síðustu meðferðaráætlun sem innihélt trastuzúmab, gegn sjúkdómi með meinvörpum. Miðgildi fyrri meðferðaráætlana sem innihéldu trastuzúmab var þrír. Sjúklingum var slembiraðað á annaðhvort lapatiníb til inntöku 1000 mg einu sinni á dag ásamt trastuzúmabi 4 mg/kg sem gefið var sem hleðsluskammtur í bláæð, fylgt eftir með 2 mg/kg í bláæð einu sinni í viku (N = 148), eða lapatiníb til inntöku 1500 mg einu sinni á dag (N = 148). Sjúklingar með hlutlæga versnun sjúkdóms eftir að hafa fengið einlyfjameðferð með lapatiníbi í a.m.k. 4 vikur uppfylltu skilyrði um að skipta yfir á samsetta meðferð. Af þeim 148 sjúklingum sem fengu einlyfjameðferð, völdu 77 (52%) sjúklinganna að fá samsettu meðferðina við sjúkdómsversnun.

Lifun án framgangs (PFS) var skilgreind sem aðalendapunktur rannsóknarinnar með svörunartíðni og heildarlifun sem aðra endapunkta. Miðgildi aldurs var 51 ár og 13% voru 65 ára eða eldri. Níutíuogfjögur prósent (94%) voru af hvítum kynstofni. Flestir sjúklingar í báðum meðferðarörum voru með sjúkdóm í innryflum (215 [73%] sjúklinga alls). Auk þess voru 150 [50%] sjúklinga hormónaviðtakaneikvæðir. Yfirlit yfir endapunkta verkunar og heildarlifun er að finna í töflu 4. Niðurstöður í greiningu undirhópa byggist á fyrirfram skilgreindum flokkunarþætti (stöðu hormónaviðtaka) eru einnig sýndar í töflu 5.

Tafla 4 Upplýsingar um lifun án framgangs og heildarlifun (Tyverb / trastuzúmab)

	Lapatiníb og trastuzúmab (N = 148)	Lapatiníb eitt sér (N = 148)
Miðgildi PFS¹, vikur (95% CI)	12,0 (8,1; 16,0)	8,1 (7,6; 9,0)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,73 (0,57; 0,93)	
P gildi	0,008	
Svörunartíðni, % (95% CI)	10,3 (5,9; 16,4)	6,9 (3,4; 12,3)
Látnir	105	113
Miðgildi heildarlifunar¹, mánuðir (95% CI)	14,0 (11,9; 17,2)	9,5 (7,6; 12,0)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,74 (0,57; 0,97)	
P gildi	0,026	

PFS = lifun án framgangs; CI = öryggisbil.

¹Kaplan-Meier mat

Tafla 5 Yfirlit yfir PFS og heildarlifun í rannsóknum með hormónaviðtakaneikvæðum

	Miðgildi PFS	Miðgildi heildarlifunar
Lap+Tras	15,4 vikur (8,4; 16,9)	17,2 mán. (13,9; 19,2)
Lap	8,2 vikur (7,4; 9,3)	8,9 mán. (6,7; 11,8)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,73 (0,52; 1,03)	0,62 (0,42; 0,90)

Samsett meðferð með Tyverb og letrózóli

Tyverb hefur verið rannsakað ásamt letrózóli við meðferð hjá konum eftir tíðahvörf með brjóstakrabbamein sem er hormónaviðtakajákvætt (estrogenviðtakajákvætt [ER] og/eða prógesterónviðtakajákvætt [PgR]), langt gengið eða með meinvörpum.

III. stigs rannsóknin (EGF30008) var slembiröðuð, tvíblind og með samanburði við lyfleysu. Í rannsóknina voru skráðir til þátttöku sjúklingar sem höfðu ekki fengið meðferð áður við sjúkdómi með meinvörpum.

Í hópnum með yfirtjáningu á HER2 voru aðeins 2 sjúklingar sem höfðu áður fengið trastuzúmað, 2 sjúklingar höfðu áður fengið meðferð með arómatasahemlum og u.þ.b. helmingur hafði fengið tamoxifen.

Sjúklingum var slembiraðað á letrozól 2,5 mg einu sinni á dag auk Tyverb 1500 mg einu sinni á dag eða letrozól með lyfleysu. Slembiröðuninni var stýrt samkvæmt staðsetningu sjúkdómsins og tíma frá því að fyrri stuðningsmeðferð með andestrógenum var hætt. Staða HER2-viðtaka var ákvörðuð afturvirkir með prófum á miðlægri rannsóknarstofu. 219 sjúklingar af þeim sem var slembiraðað í meðferð höfðu æxli sem yfirtjáðu HER2-viðtaka og þetta var fyrirfram skilgreint meginþýði til greiningar á verkun. 952 sjúklingar voru með HER2-neikvæð æxli og hjá alls 115 sjúklingum var HER2-staða óstaðfest (ekkert sýni úr æxli, engin niðurstaða úr prófi eða önnur ástæða).

Hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum með HER2-yfirtjáningu, var lifun án framgangs (PFS) að mati rannsóknaraðila, marktækt lengri með letrozóli og Tyverb samanborið við letrozól og lyfleysu. Hjá þýðinu sem var HER2-neikvætt kom enginn ávinningur fram í lifun án framgangs þegar letrozól og Tyverb voru borin saman við letrozól og lyfleysu (sjá töflu 6).

Tafla 6 Upplýsingar um lifun án framgangs (PFS) í EGF30008-rannsókninni (Tyverb/letrozól)

	Þýði með HER2-yfirtjáningu		HER2-neikvætt þýði	
	N = 111	N = 108	N = 478	N = 474
	Tyverb 1500 mg/dag + letrózól 2,5 mg/dag	Letrozól 2,5 mg/dag + lyfleysa	Tyverb 1500 mg/dag + letrózól 2,5 mg/dag	Letrozól 2,5 mg/dag + lyfleysa
Miðgildi PFS, vikur (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)
Áhættuhlutfall	0,71 (0,53; 0,96)		0,90 (0,77; 1,05)	
P-gildi	0,019		0,188	
Hlutlæg svörunartíðni	27,9%	14,8%	32,6%	31,6%
Hlutfallslíkur	0,4 (0,2; 0,9)		0,9 (0,7; 1,3)	
P-gildi	0,021		0,26	
Tíðni klíníks ávinninga	47,7%	28,7%	58,2%	31,6%
Hlutfallslíkur	0,4 (0,2; 0,8)		1,0 (0,7; 1,2)	
P-gildi	0,003		0,199	
CI = Öryggismörk HER2-yfirtjáning = IHC3+ og/eða FISH-jákvætt; HER2-neikvæð = IHC 0, 1+ eða 2+ og/eða FISH-neikvætt Tíðni klíníks ávinninga var skilgreind sem svörun að fullu eða að hluta og sjúkdómur í jafnvægi í >6 mánuði.				

Þegar lokagreining á lifun án framgangs var gerð (með miðgildi fyrir eftirfylgnitíma 2,64 ár) voru gögn varðandi heildarlifun ekki fullunnin og ekki marktækur munur á milli meðferðarhópanna í HER2-jákvæða þýðinu; þetta hafði ekki breyst við frekari eftirfylgni (miðgildi fyrir eftirfylgnitíma >7,5 ár; tafla 7).

Tafla 7 Niðurstöður varðandi heildarlifun úr EGF30008 rannsókninni (aðeins fyrir HER2-jákvæða þýðið)

	Tyverb 1500 mg/dag + letrózól 2,5 mg/dag N = 111	Letrózól 2,5 mg/dag + lyfleysa N = 108
Fyrirfram ákveðin greining á heildarlifun (gerð á sama tíma og lokagreining á lifun án framgangs, 3. júní 2008)		
Eftirfylgni, miðgildi (ár)	2,64	2,64
Dauðsföll (%)	50 (45)	54 (50)
Áhættuhlutfall ^a (95% CI), p-gildi ^b	0,77 (0,52; 1,14); 0,185	
Lokagreining á heildarlifun (eftirá greining (post-hoc), 7. ágúst 2013)		
Eftirfylgni, miðgildi (ár)	7,78	7,55
Dauðsföll (%)	86 (77)	78 (72)
Áhættuhlutfall (95% CI), p-gildi	0,97 (0,07; 1,33); 0,848	
Miðgildi samkvæmt Kaplan-Meier greiningu; áhættuhlutfall og p-gildi samkvæmt Cox aðhvarfslíkönun aðlöguðum samkvæmt mikilvægum þáttum tengdum batahorfum.		
a. Mat á áhættuhlutfalli meðferðar, þar sem <1 bendir til minni hættu með notkun letrózóls 2,5 mg + lapatiníbs 1.500 mg samanborið við letrózól 2,5 mg + lyfleysu.		
b. P-gildi samkvæmt Cox aðhvarfslíkani, lagskiptu m.t.t. staðsetningar sjúkdóms og fyrri stuðningsmeðferðar við skimun.		

Raflífeðlisfræði hjartans

Áhrif lapatiníbs á QT-bil voru metin í einblindri, einnar raðar (single sequence) (lyfleysa og virk meðferð) víxlrannsókn með sammanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með langt genginn æxlisvöxt (EGF114271) (n=58). Á 4 daga meðferðartímabilinu voru gefnir þrír skammtar af samsvarandi lyfleysu með 12 klst. millibili á morgnana og kvöldin á 1. degi og að morgni á 2. degi. Eftir þetta voru gefnir þrír skammtar af lapatiníbi 2000 mg á sama hátt. Mælingar, þar með talið hjartarafrit og lyfjahvarfasýnishorn, voru gerðar í upphafi og á sama tímapunkti á 2. degi og 4. degi.

Hjá þýðinu sem hægt var að leggja mat á (n=37) kom hámarksmeðaltal $\Delta\Delta QTcF$ (90% CI) sem var 8,75 msek. (4,08; 13,42) fram 10 klst. eftir inntöku þriðja skammtsins af lapatiníbi 2000 mg. $\Delta\Delta QTcF$ fór fram yfir 5 msek. þröskuldinn og efri mörk 90% öryggisbilsins (CI) fóru fram yfir 10 msek. þröskuldinn á endurteknum tímapunktum. Niðurstöður frá lyfhrifaþýðinu (n=52) voru í samræmi við niðurstöður frá þýðinu sem hægt var að leggja mat á (hámarks $\Delta\Delta QTcF$ (90% CI) sem var 7,91 msek. (4,13; 11,68) sem kom fram 10 klst. eftir inntöku þriðja skammtsins af lapatiníbi 2000 mg).

Jákvæð tengsl eru á milli plasmabéttni lapatiníbs og $\Delta\Delta QTcF$. Lapatiníb olli hámarks meðalþéttinni 3920 (3450-4460) ng/ml (margfeldismeðaltal/95% CI), sem er hærri en margfeldismeðaltal $C_{max,ss}$ og 95% CI gildi eftir notkun samþykktra skammta. Búast má við viðbótaraukningu á hámarksútsetningu fyrir lapatiníbi þegar lapatiníb er ítrekað tekið með mat (sjá kafla 4.2 og 5.2). eða samhliða öflugum CYP3A4 hemlum. Þegar lapatiníb er tekið samhliða öflugum CYP3A4 hemlum má búast við að QTc bilið lengist um 16,1 msek. (12,6-20,3 msek.) eins og sýnt var fram á í spá sem byggðist á líkani (sjá kafla 4.4).

Áhrif fæðu á útsetningu fyrir lapatiníbi

Aðgengi og þar með plasmabéttni lapatiníbs eykst með fæðu, háð innihaldi og tímasetningu máltíðarinnar. Lapatiníbsskammtur tekinn einni klukkustund eftir máltíð leiðir til u.þ.b. 2-3-sinnum hærri almennrar útsetningar en skammtur tekinn einni klukkustund fyrir máltíð (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Tyverb hjá öllum undirhópum barna við meðferð við brjóstakrabbameini (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Heildaraðgengi lapatiníbs eftir inntöku er ekki þekkt, en það er ófullkomið og breytilegt (u.þ.b. 70% breytistuðull í AUC). Þéttni kemur fram í sermi eftir biðtíma með miðgildi 0,25 klst. (á bilinu 0-1,5 klst.). Hámarksþéttni lapatiníbs í plasma (C_{max}) næst u.þ.b. 4 klst. eftir gjöf. Daglegir 1250 mg skammtar gefa miðhlutfallatölur fyrir þéttni við jafnvægi (breytistuðull) fyrir C_{max} -gildi sem eru 2,43 (76%) míkrog/ml og AUC-gildi sem eru 36,2 (79%) míkrog*klst./ml.

Almenn útsetning fyrir lapatiníbi eykst ef það er gefið með mat. AUC-gildi lapatiníbs var u.þ.b. þrefalt hærra (C_{max} u.þ.b. 2,5-falt hærra) við gjöf með fitusnauðu fæði (5% fita [500 hitaeiningar]) og fjórfalt hærra (C_{max} u.þ.b. þrefalt hærra) með fituríku fæði (50% fita [1000 hitaeiningar]) borið saman við fastandi ástand. Almenn útsetning fyrir lapatiníbi er einnig háð því hvenær lyfið er tekið miðað við máltíðir. AUC-gildi voru u.þ.b. 2-sinnum hærri þegar lapatiníb var tekið 1 klukkustund eftir fitulitla máltíð og 3-sinnum hærri eftir fituríka máltíð, borið saman við skammt tekinn 1 klukkustund fyrir fitulítinn morgunverð.

Dreifing

Lapatiníb er að verulegu leyti (yfir 99%) bundið albúminu og alfa-1-sýruglýkópróteini. Rannsóknir *in vitro* benda til að lapatiníb sé hvarfefni flutningspróteinanna BCRP (ABCG1) og p-glýkópróteins (ABCB1). Einnig hefur verið sýnt fram á *in vitro* að lapatiníb hindrar þessi útflæðisflutningsprótein, sem og lifrurupptökuflutningspróteinið OATP 1B1, í þéttni sem hefur klínískt vægi (IC_{50} -gildi jafngiltu 2,3 míkrog/ml). Klínískt mikilvægi þessara áhrifa á lyfjahlvörf annarra lyfja eða lyfjafraðilega virkni annarra krabbameinslyfja er ekki þekkt.

Umbrot

Umbrot lapatiníbs eru veruleg, einkum fyrir tilstilli CYP3A4 og CYP3A5 með smávægilegri þátttöku CYP2C19 og CYP2C8, í margs konar oxuð umbrotsefni en ekkert þeirra skráist fyrir meira en 14% af skammtinum sem finnst í hægðum eða 10% af þéttni lapatiníbs í plasma.

Lapatiníb hindrar CYP3A (K_i 0,6 til 2,3 míkrog/ml) og CYP2C8 (0,3 míkrog/ml) *in vitro* í þéttni sem hefur klínískt vægi. Lapatiníb hindraði ekki marktækt eftirtalin ensím í lifrarmíkrosómum manna: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 eða UGT-ensímin (IC_{50} -gildi *in vitro* voru hærri en eða jöfn og 6,9 míkrog/ml).

Brotthvarf

Helmingunartími lapatiníbs, mældur eftir staka skammta, eykst með hækkandi skammti. Dagleg skömmtun lapatiníbs leiðir hins vegar til að jafnvægi næst innan 6 til 7 daga, sem bendir til að virkur helmingunartími sé 24 klst. Brotthvarf lapatiníbs er að mestu með umbrotum fyrir tilstilli CYP3A4/5. Útskilnaður með galli getur einnig lagt sitt af mörkum við brotthvarf. Útskilnaður lapatiníbs og umbrotsefna þess er að mestu með hægðum. Miðgildi fyrir heimtur óbreytts lapatiníbs í hægðum er 27% (á bilinu 3 til 67%) af skammti til inntöku. Innan við 2% af skammti sem tekinn er inn eru skilin út í þvagi (sem lapatiníb og umbrotsefni þess).

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf lapatiníbs hafa ekki verið rannsökuð sérstaklega hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða hjá sjúklingum í blóðskilun. Gögn sem liggja fyrir benda til að skammtaæðlögum sé ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með væga til miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahlvörf lapatiníbs voru rannsökuð hjá sjúklingum með miðlungsmikla (Child-Pugh-gildi 7-9) (n=8) eða mikla (Child-Pugh-gildi meira en 9) (n=4) skerðingu á lifrarstarfsemi og 8 heilbrigðum einstaklingum til samanburðar. Útsetning (AUC) fyrir lapatiníbi eftir stakan 100 mg skammt til inntöku jókst u.þ.b. um 56% hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi og um 85% hjá sjúklingum með mikla skerðingu. Gæta skal varúðar við notkun lapatiníbs hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Lapatiníb var rannsakað hjá þunguðum rottum og kaninum sem fengu skammta til inntöku sem voru 30, 60 og 120 mg/kg/dag. Engin vanskapandi áhrif komu fram; hins vegar komu smávægileg frávik (naflaslagæð vinstra megin, hálsrif og bráðger beinmyndun) fram hjá rottum við skammta ≥ 60 mg/kg/dag (4 sinnum væntanleg klínísk útsetning hjá mönnum). Hjá kaninum tengdist lapatiníb eitúráhrifum á móður við 60 mg/kg/dag (8% af væntanlegri klínískri útsetningu hjá mönnum) og 120 mg/kg/dag (23% af væntanlegri klínískri útsetningu hjá mönnum) og fósturlátum við 120 mg/kg/dag. Við ≥ 60 mg/kg/dag kom fram skerðing á fósturþyngd og smávægilegar breytingar á beinagrind. Í rannsókninni á þroska fósturvísis/fósturs hjá rottum kom fram skerðing á hlutfalli lifandi unga á tímabilinu frá fæðingu og að degi 21, við skammta sem voru 60 mg/kg/dag eða hærri (5 sinnum væntanleg klínísk útsetning hjá mönnum). Hæsti skammtur sem hafði engin áhrif í þessari rannsókn var 20 mg/kg/dag.

Í rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum lapatiníbs til inntöku sáust miklar vefjaskemmdir í húð, við hæstu skammta sem prófaðir voru. Þeir ollu útsetningu sem var allt að tvöföld hjá músum og karlrottum og allt að 15-föld hjá kvenrottum, í samanburði við þá útsetningu sem fæst þegar mönnum eru gefin 1250 mg af lapatiníbi einu sinni á dag byggt á AUC. Engar vísbendingar komu fram um krabbameinsvaldandi áhrif hjá músum. Hjá rottum var tíðni góðkynja æðaæxla í hengiseitlum hærri hjá sumum hópum í samanburði við samhliða viðmiðunarhópa. Einnig varð aukning í tíðni fleygdreps í nýrum og nýrnavörtudreps hjá kvenrottum við 7- og 10-falda þá útsetningu sem samsvarar ef mönnum væru gefin 1250 mg af lapatiníbi einu sinni á dag. Þýðing þessara niðurstaðna fyrir menn er óljós.

Engin áhrif komu fram á starfsemi kynkirtla karl- eða kvenrotta, mökun, eða frjósemi við skammta allt að 120 mg/kg/dag (kvendýr) (8 sinnum væntanleg klínísk útsetning hjá mönnum) og allt að 180 mg/kg/dag (karldýr) (3 sinnum væntanleg klínísk útsetning hjá mönnum). Áhrif á frjósemi hjá mönnum eru ekki þekkt.

Lapatiníb reyndist hvorki valda litningasundrun né stökkbreytingum í röð tilrauna sem gerðar voru, m.a. frávikaprófi á litningum kínverskra hamstra (Chinese hamster chromosome aberration assay), Ames-prófi, frávikaprófi á litningum úr eitilfrumum manna og *in vivo* prófi á litningafrávikum í beinmerg hjá rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi
Póvídón (K30)
Natríumsterkjuglýkólat (gerð A)
Magnesíumsterat

Töfluhúð

Hýprómellósi
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól (400)
Pólýsorbit 80
Gult járnnoxíð (E172)
Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

Þynnupakkningar

2 ár

Glös

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð fláts og innihald

Tyverb er fánlegt bæði í þynnupakkningum og glösum.

Þynnupakkningar

Tyverb/capecitabín – samsett meðferð

Hver pakkning af Tyverb inniheldur 70 filmuhúðaðar töflur í þynnum (pólýamíð/ál/pólývínýlklóríð/ál), með 10 töflum í hverri þynnu. Hver þynna er götuð í miðjunni þannig að hægt er að skipta þynnunni niður í dagskammtinn, 5 töflur.

Fjölpakkningar innihalda 140 (2 pakkningar sem innihalda 70) filmuhúðaðar töflur.

Tyverb/arómatasahemlar – samsett meðferð

Hver pakkning af Tyverb inniheldur 84 filmuhúðaðar töflur í þynnum (pólýamíð/ál/pólývínýlklóríð/ál), með 12 töflum í hverri þynnu. Hver þynna er götuð í miðjunni þannig að hægt er að skipta þynnunni niður í dagskammtinn, 6 töflur.

Glös

Tyverb er einnig fánlegt í HDPE-glösum (háþéttni pólýprópýlen) með barnaöryggisloki úr pólýprópýlen, með 70, 84, 105 eða 140 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/440/001-007

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 10. júní 2008
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. september 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISÉÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA (14 DAGAR, EIN PAKKNING)****1. HEITI LYFS**

Tyverb 250 mg filmuhúðaðar töflur
lapatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur lapatiníbtvítosýlateinhýdrat, sem jafngildir 250 mg af lapatiníbi.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

70 filmuhúðaðar töflur
84 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

tyverb 250 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA (28 DAGAR, FJÖLPAKKNING)****1. HEITI LYFS**

Tyverb 250 mg filmuhúðaðar töflur
lapatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur lapatiníbtvítosýlateinhýdrat, sem jafngildir 250 mg af lapatiníbi.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD****Filmuhúðuð tafla**

140 filmuhúðaðar töflur
Fjölþakking: 140 (2 þakkingar sem innihalda 70) filmuhúðaðar töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/440/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

tyverb 250 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA (14 DAGA PAKKNING, HLUTI 28 DAGA FJÖLPAKKNINGAR án blue box)****1. HEITI LYFS**

Tyverb 250 mg filmuhúðaðar töflur
lapatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur lapatiníbtvítosýlateinhýdrat, sem jafngildir 250 mg af lapatiníbi.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

70 filmuhúðaðar töflur

Hluta fjölpakkningar má ekki selja einan og sér.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/440/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

tyverb 250 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR
--

1. HEITI LYFS

Tyverb 250 mg töflur
lapatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI OG INNRI UMBÚÐUM**ASKJA OG LÍMMIÐI Á GLAS****1. HEITI LYFS**

Tyverb 250 mg filmuhúðaðar töflur
lapatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur lapatiníbtvítosýlateinhýdrat, sem jafngildir 250 mg af lapatiníbi.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

70 filmuhúðaðar töflur
84 filmuhúðaðar töflur
105 filmuhúðaðar töflur
140 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

tyverb 250 mg [einungis á öskju]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

[einungis á öskju]

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

[einungis á öskju]

PC
SN
NN

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Tyverb 250 mg filmuhúðaðar töflur lapatiníb

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tyverb og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tyverb
3. Hvernig nota á Tyverb
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tyverb
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tyverb og við hverju það er notað

Tyverb er notað við meðferð gegn ákveðnum tegundum brjóstakrabbameins (*með HER2-yfirtjáningu*) sem hafa dreifst út fyrir upprunalega æxlið eða til annarra líffæra (brjóstakrabbamein sem er langt gengið eða með meinvörpum). Það getur hægt á eða stöðvað vöxt krabbameinsfrumna, eða dregið þær.

Tyverb er ætlað til notkunar samhliða öðru krabbameinslyfi.

Tyverb er notað **samhliða capecitabíni**, fyrir sjúklinga sem hafa áður fengið meðferð við brjóstakrabbameini sem er langt gengið eða með meinvörpum. Trastuzúmab verður að hafa verið hluti þessarar fyrri meðferðar við brjóstakrabbameini með meinvörpum.

Tyverb er notað **samhliða trastuzúmabi**, fyrir sjúklinga sem hafa hormónaviðtakaneikvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum og hafa áður fengið aðra meðferð við brjóstakrabbameini sem var langt gengið eða með meinvörpum.

Tyverb er notað **samhliða arómatasahemli**, fyrir sjúklinga með brjóstakrabbamein með meinvörpum sem er næmt fyrir hormónum (brjóstakrabbamein sem er líklegra að vaxi í návist hormóna), sem ekki hefur verið ætlunin að meðhöndla með krabbameinslyfjum.

Upplýsingar um þessi lyf er að finna í öðrum fylgiseðlum. **Biddu lækinn** um upplýsingar um hin lyfin.

2. Áður en byrjað er að nota Tyverb

Ekki má nota Tyverb

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir lapatiníbi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Læknirinn mun gera rannsóknir til að kanna hvort hjarta þitt starfar eðlilega áður en meðferð með Tyverb hefst og meðan á henni stendur.

Láttu lækninn vita ef þú ert með hjartasjúkdóm, áður en þú tekur Tyverb.

Áður en þú tekur Tyverb þarf læknirinn einnig að vita:

- ef þú ert með lungnasjúkdóm
- ef þú ert með lungnabólgu
- ef þú ert með **lifrarsjúkdóm**.
- ef þú ert með **nýrnasjúkdóm**.
- ef þú ert með niðurgang (sjá kafla 4).

Læknirinn mun gera rannsóknir til að kanna hvort lifrin starfar eðlilega áður en meðferð með Tyverb hefst og meðan á henni stendur.

Láttu lækninn vita ef eitthvað af þessu á við um þig.

Alvarleg húðviðbrögð

Alvarleg húðviðbrögð hafa komið fram með Tyverb. Einkenni geta verið m.a. húðútbrot, blöðrur og húðflögnun.

Láttu lækninn vita eins fljótt og unnt er ef eitthvert þessara einkenna kemur fram.

Notkun annarra lyfja samhliða Tyverb

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig náttúrulyf og lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Það er sérstaklega mikilvægt að þú látir lækninn vita ef þú tekur, eða hefur nýlega tekið eitthvert eftirtalinna lyfja. Sum lyf geta haft áhrif á verkun Tyverb eða Tyverb gæti haft áhrif á verkun annarra lyfja. Þessi lyf eru m.a. lyf í eftirtöldum flokkum:

- jóhannesarjurt - náttúrulyf gegn **þunglyndi**
- erýtrómýcín, ketókónazól, ítrakónazól, posacónazól, voricónazól, rífabútín, rífampicín, telitrómýcín - lyf gegn **sýkingum**
- ciklospórín – lyf notað til að **bæla ónæmiskerfið** t.d. eftir líffæraflutninga
- rítónavír, saquínavír - lyf gegn **HIV**
- fenýtóín, karbamazepín - lyf gegn **flogum**
- cisapríð - lyf gegn ákveðnum **meltingarfærasjúkdómum**
- pímozíð - lyf gegn ákveðnum **geðsjúkdómum**
- kínidín, dígoxín - lyf gegn ákveðnum **hjartasjúkdómum**
- repaglíníð - lyf gegn **sykursýki**
- verapamíl - lyf gegn **háum blóðþrýstingi** eða **hjartasjúkdómum** (*hjartaöng*)
- nefazódon – lyf gegn **þunglyndi**
- tópotekan, paklítaxel, írínótekan, dóketaxel - lyf gegn ákveðnum tegundum **krabbameina**
- rósuvastatín - lyf gegn **háu kólesteróli**
- lyf sem lækka sýrustig í maga - notuð gegn **magasárum** og **meltingartruflunum**

Láttu lækninn vita ef þú tekur eða hefur nýlega tekið eitthvert ofangreindra lyfja.

Læknirinn mun fara yfir lyfin sem þú tekur til að tryggja að þú takir ekki eitthvað sem ekki má taka með Tyverb. Læknirinn mun láta þig vita hvort annar valkostur sé fyrir hendi.

Notkun Tyverb með mat eða drykk

Ekki drekka greipaldinsafa meðan á meðferð með Tyverb stendur. Það getur haft áhrif á verkun lyfsins.

Meðganga og brjóstagjöf

Áhrif Tyverb meðan á meðgöngu stendur eru ekki þekkt. Þú skalt ekki nota Tyverb ef þú ert barnshafandi nema læknirinn ráðleggi þér það sérstaklega.

- **Ef þú ert barnshafandi** eða ráðgerir að verða það, **láttu lækninn vita.**
- **Notaðu örugga getnaðarvarnaraðferð til** að forðast að verða barnshafandi meðan á meðferð með Tyverb stendur og í að minnsta kosti 5 daga eftir að síðasti skammturinn er tekinn.
- **Ef þú verður barnshafandi** meðan á meðferð með Tyverb stendur, **láttu lækninn vita.**

Ekki er vitað hvort Tyverb berst í brjóstamjólk. Ekki hafa barn á brjósti á meðan þú tekur Tyverb og í að minnsta kosti 5 daga eftir að síðasti skammturinn er tekinn.

- **Ef þú ert með barn á brjósti** eða ráðgerir að hafa barn á brjósti, **láttu lækninn vita.**

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Tyverb er tekið ef þú ert órugg.

Akstur og notkun véla

Þú berð ábyrgð á því að ákveða hvort þú getir ekið vélknúnu ökutæki eða sinnt öðrum verkefnum sem krefjast aukinnar einbeitingar. Vegna hugsanlegra aukaverkana af völdum Tyverb gæti hæfni þín til aksturs eða stjórnunar véla verið skert. Þessum aukaverkunum er lýst í kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“.

Tyverb inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Tyverb

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Læknirinn mun ákveða réttan skammt af Tyverb fyrir þig miðað við þá tegund brjóstakrabbameins sem verið er að meðhöndla.

Ef þú átt að nota Tyverb **samhliða capecitabíni**, er venjulegur skammtur **5 töflur af Tyverb á dag**, sem einn skammtur.

Ef þú átt að nota Tyverb **samhliða trastuzúmabi**, er venjulegur skammtur **4 töflur af Tyverb á dag**, sem einn skammtur.

Ef þú átt að nota Tyverb **samhliða arómatasahemli**, er venjulegur skammtur **6 töflur af Tyverb á dag**, sem einn skammtur.

Taktu skammtinn sem þér var ávísað á hverjum degi, eins lengi og læknirinn segir þér.

Læknirinn mun ráðleggja þér varðandi skammtinn af hinu krabbameinslyfinu og hvernig á að taka það.

Hvernig á að taka töflurnar

- **Kyngdu töflunum heilum með vatni**, hverri á eftir annarri, á sama tíma á hverjum degi.
- **Taktu Tyverb annaðhvort a.m.k. einni klukkustund fyrir eða a.m.k. einni klukkustund eftir mat.** Taktu Tyverb alltaf á sama tíma með tilliti til matar, á hverjum degi - þú getur t.d. alltaf tekið töfluna einni klukkustund fyrir morgunverð

Meðan þú tekur Tyverb

- Háð aukaverkunum sem þú finnur fyrir gæti lækinn mælt með skammtalækkun eða að meðferðin verði stöðvuð tímabundið.
- Lækinn mun einnig gera rannsóknir til að kanna hjarta- og lifraráhrif semina áður en meðferð með Tyverb hefst og meðan á henni stendur.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafið strax samband við lækni eða lyfjafræðing. Sýnið þeim umbúðirnar ef hægt er.

Ef gleymist að taka Tyverb

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Taka skal næsta skammt á venjulegum tíma.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarleg ofnæmisviðbrögð eru mjög sjaldgæf aukaverkun (getur komið fyrir hjá 1 af hverjum 1.000 sjúklingum) og þau geta þróast hratt.

Einkenni geta verið:

- útbrot (þ.m.t. upphleypt útbrot með kláða)
- óeðlileg mæði eða erfiðleikar við öndun
- þrútin augnlok, varir eða tunga
- verkir í vöðvum eða liðum
- lost eða yfirlið.

Láttu lækinn strax vita ef eitthvert þessara einkenna kemur fram. Ekki taka fleiri töflur.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- niðurgangur (sem gæti valdið ofþornun og leitt til alvarlegri vandamála)
Láttu lækinn vita um leið og þú færð niðurgang, þar sem mikilvægt er að hann sé meðhöndlaður án tafar. Láttu lækinn líka strax vita ef niðurgangurinn versnar. Í lok kafla 4 eru frekari ráðleggingar varðandi aðferðir til að draga úr hættu á niðurgangi.
- útbrot, þurr húð, kláði
Láttu lækinn vita ef þú færð útbrot. Í lok kafla 4 eru frekari ráðleggingar varðandi aðferðir til að draga úr hættu á útbrotum í húð.

Aðrar mjög algengar aukaverkanir:

- minnkuð matarlyst
- ógleði
- uppköst
- þreyta
- meltingartruflanir
- hægðatregða
- eymsli í munni/sár í munni
- magaverkir
- svefntruflanir
- bakverkir
- verkir í höndum og fótum
- lið- eða bakverkir
- húðviðbrögð í lófum eða á iljum (þ.m.t. náladofi, dofi, verkir, bólga eða roði)
- hósti, mæði
- höfuðverkur
- blóðnasir
- hitakóf
- óeðlilegt hárlos eða þynning hárs

Láttu lækninn vita ef einhverjar þessara aukaverkana verða alvarlegar eða valda vandræðum.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- áhrif á starfsemi hjartans

Í flestum tilvikum fylgja engin einkenni þessum áhrifum á starfsemi hjartans. Ef þú færð einkenni í tengslum við þessa aukaverkun, er líklegt að þau feli í sér óreglulegan hjartslátt og mæði.

- lifrarvandamál, sem geta valdið kláða, gulnun í augum eða húð (*gulu*), dökku þvagi eða verkjum eða óþægindum ofarlega hægra megin í kviðnum
- kvillar í nöglum – svo sem sýking með eymslum og bólgum í naglaböndum
- sprungur í húð (djúpar sprungur í húðinni eða þurr, sprungin húð)

Láttu lækninn vita ef þú finnur fyrir einhverju þessara einkenna.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- lungnabólga af völdum meðferðar, sem getur valdið mæði eða hósta
Láttu lækninn strax vita ef annaðhvort þessara einkenna kemur fram.

Aðrar sjaldgæfar aukaverkanir eru m.a.:

- niðurstöður blóðrannsókna sem sýna breytingar á lifrarstarfsemi (yfirleitt vægar og skammvinnar)

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- alvarleg ofnæmisviðbrögð (*sjá í upphafi kafla 4*)

Tíðni sumra aukaverkana er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- óreglulegur hjartsláttur (breytingar á rafleiðni hjartans)
- alvarleg húðviðbrögð sem geta falið í sér: útbrot, roða í húð, blöðrur á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hita eða einhverja blöndu af þessu
- lungnaslagæðaháþrýstingur (hækkaður blóðþrýstingur í lungnaslagæðum)

Ef aðrar aukaverkanir koma fram

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Aðferðir til að draga úr hættu á niðurgangi og útbrotum

Tyverb getur valdið alvarlegum niðurgangi

Ef þú færð niðurgang meðan þú tekur Tyverb:

- drekktu mikið af vökva (8 til 10 glös á dag), svo sem vatni, íþróttadrykkjum eða öðrum tærum vökvum.
- neyttu fitusnauðrar, próteinríkrar fæðu í stað fituríkrar eða mikið kryddaðrar fæðu
- borðaðu soðið grænmeti í staðinn fyrir hrátt grænmeti og taktu hýðið af ávöxtunum áður en þú borðar þá
- forðastu mjólk og mjólkurafurðir (þ.m.t. ís)
- forðastu fæðubótaefni úr jurtaríkinu (sum geta valdið niðurgangi).

Láttu lækinn vita ef niðurgangurinn heldur áfram.

Tyverb getur valdið útbrotum

Læknirinn mun skoða húðina fyrir meðferð og meðan á henni stendur.

Umhirða viðkvæmrar húðar:

- þvoðu þér með hreinsiefni sem ekki inniheldur sápu
- notaðu snyrtivörur sem innihalda hvorki ilmefti né ofnæmisvalda
- notaðu sólarvörn (með sólarvarnarstuðli 30 eða hærri)

Láttu lækinn vita ef þú færð útbrot.

Tilkynning aukaverkana

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tyverb

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni eða glasinu og öskjunni.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tyverb inniheldur

- Virka innihaldsefnið í Tyverb er lapatiníb. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur lapatiníbtvitosýlateinhýdrat, sem jafngildir 250 mg af lapatiníbi.
- Önnur innihaldsefni eru: örkristallaður sellulósi, póvídón (K30), natríumsterkjuglýkólat (gerð A), magnesíumsterat, hýprómellósi, títantvíoxíð (E171), makrógól (400), pólýsorbit 80, gult járnnoxíð (E172) og rautt járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Tyverb og pakkningastærðir

Tyverb filmuhúðaðar töflur eru sporöskjulaga, tvíkúptar, gular filmuhúðaðar töflur, merktar „GS XJG“ á annarri hliðinni.

Tyverb er fáanlegt í þynnupakkningum eða glösum:

Þynnupakkningar

Hver pakkning af Tyverb inniheldur 70 eða 84 töflur í álpynnum með 10 eða 12 töflum hver. Hver þynna er götuð eftir miðjunni og er hægt að skipta henni í tvo hluta, með 5 eða 6 töflum eftir því hvor pakkningastærðin er.

Tyverb fæst einnig í fjölpakkningu sem inniheldur 140 töflur og samanstendur af 2 pakkningum sem hvor um sig inniheldur 70 töflur.

Glös

Tyverb er einnig fáanlegt í plastglösum sem innihalda 70, 84, 105 eða 140 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.