I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tyverb 250 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kievienoje plėvele dengtoje tabletėje yra lapatinibo ditosilato monohidrato, atitinkančio 250 mg lapatinibo (*lapatinibum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Ovalo formos, abipus išgaubtos, geltonos, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „GS XJG“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusių pacienčių, kurioms diagnozuotas krūties vėžys, kurio ląstelėse nustatyta padidėjusi HER2 (ErbB2) ekspresija, gydymas Tyverb

- kartu su kapecitabinu ligonėms, sergančioms pažengusiu ar metastazavusiu vėžiu, kuris progresuoja po ankstesnio gydymo antraciklinais ir taksanais ir, esant metastazėms, po gydymo trastuzumabu (žr. 5.1 skyrių);

- kartu su trastuzumabu pacientėms, sergančioms metastazavusia liga, kai hormonų receptoriaus rodmuo neigiamas, progresavusia taikant ankstesnį gydymą trastuzumabu kartu su chemoterapija (žr. 5.1 skyrių);

- kartu su aromatazės inhibitoriumi moterims po menopauzės, kurioms diagnozuotos metastazės su hormonų receptoriais, bet šiuo metu nenumatyta chemoterapija. Registracijai pateikto tyrimo metu tokios pacientės anksčiau nebuvo gydytos trastuzumabu ar aromatazės inhibitoriumi (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Nėra duomenų apie šio vaistinių preparatų derinio veiksmingumą, palyginti su trastuzumabo vartojimu kartu su aromatazės inhibitoriumi šios populiacijos pacientėms.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Tyverb gali pradėti tik gydytojas, turintis gydymo priešvėžiniais vaistiniais preparatais patirties.

Navikai su padidėjusia HER2 (ErbB2) ekspresija nustatomi pagal IHC3+ ar IHC2+ su geno sustiprinimu arba vien pagal geno sustiprinimą. HER2 būklę reikia nustatyti, taikant tikslų patvirtintą metodą.

<u>Dozavimas</u>

<u>Tyverb / kapecitabino derinio dozavimas</u>

Rekomenduojama Tyverb dozė yra 1 250 mg (t. y. penkios tabletės) vieną kartą per parą be pertraukų.

Rekomenduojama kapecitabino dozė yra 2 000 mg/m^2 per parą, suvartojant ją per du kartus kas 12 valandų 21 dienos trukmės ciklo 1-ąją – 14-ąją dienomis (žr.5.1 skyrių). Kapecitabiną reikia išgerti valgant arba ne vėliau kaip per 30 minučių po pavalgymo. Perskaitykite visą kapecitabino skyrimo informaciją.

Tyverb / trastuzumabo derinio dozavimas

Rekomenduojama Tyverb dozė yra 1 000 mg (t. y. keturios tabletės) vieną kartą per parą be pertraukų.

Rekomenduojama trastuzumabo dozė yra: į veną suleidžiama įsotinamoji 4 mg/kg dozė, vėliau vartojama po 2 mg/kg į veną vieną kartą per savaitę (žr. 5.1 skyrių). Perskaitykite visą trastuzumabo skyrimo informaciją.

Tyverb / aromatazės inhibitoriaus derinio dozavimas

Rekomenduojama Tyverb dozė yra 1 500 mg (t. y. šešios tabletės) vieną kartą per parą be pertraukų.

Perskaitykite visą kartu vartojamo aromatazės inhibitoriaus skyrimo informaciją, kurioje rasite išsamiai aprašytą šio vaistinio preparato dozavimą.

Dozės atidėjimas ir dozės sumažinimas

Širdies reiškiniai

Tyverb vartojimą turi nutraukti pacientai, kuriems pasireiškia sumažėjusios kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (KSIF) simptomai, atitinkantys Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinių bendros terminologijos kriterijų (angliškai – *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)*) 3 ir aukštesnį laipsnį, arba jeigu KSIF sumažėja daugiau už gydymo įstaigoje nustatytą žemiausią normos ribą (žr. 4.4 skyrių). Vėl pradėti Tyverb vartojimą, skiriant mažesnę dozę (750 mg per parą, jeigu vartojamas kartu su trastuzumabu, 1 000 mg per parą, jeigu vartojamas kartu su kapecitabinu arba iki 1 250 mg per parą, jeigu vartojamas kartu su aromatazės inhibitoriumi), galima praėjus mažiausiai 2 savaitėms ir tik tada, kai KSIF sunormalėja ir pacientui nebelieka simptomų.

Intersticinė plaučių liga / pneumonitas

Tyverb vartojimą turi nutraukti pacientai, kuriems yra plaučių pažeidimo simptomų, atitinkančių 3 ar aukštesnį *NCI CTCAE* laipsnį (žr. 4.4 skyrių).

Viduriavimas

Tyverb vartojimą turi nutraukti pacientės, kurioms pasireiškia viduriavimas, atitinkantis 3 *NCI CTCAE* laipsnį arba 1 ar 2 laipsnį su komplikacijomis (vidutinio sunkumo ar sunkūs pilvo diegliai, 2 ar didesnio laipsnio pagal *NCI CTCAE* pykinimas ar vėmimas, susilpnėjusi bendra būklė, karščiavimas, sepsis, neutropenija, aiškus kraujavimas ar dehidratacija) (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Kai viduriavimas susilpnėja iki 1 ar mažesnio laipsnio, gydymą galima atnaujinti, skiriant mažesnę dozę (dozę sumažinti nuo 1 000 mg per parą iki 750 mg per parą, nuo 1 250 mg per parą iki 1 000 mg per parą arba nuo 1 500 mg per parą iki 1 250 mg per parą). Tyverb vartojimą reikia nutraukti visam laikui, jeigu pacientei pasireiškia 4 *NCI CTCAE* laipsnio viduriavimas.

Kitas toksinis poveikis

Jeigu pacientei pasireiškia toksinis poveikis, kuris atitinka 2 ar aukštesnio laipsnio *NCI CTCAE* kriterijų, gydymą Tyverb galima laikinai pertraukti arba visiškai nutraukti. Kai toksinis poveikis susilpnėja iki 1 ar mažesnio laipsnio, gydymą galima atnaujinti skiriant 1 000 mg per parą dozę, jeigu vartojamas kartu su trastuzumabu, 1 250 mg per parą dozę, jeigu vartojamas kartu su kapecitabinu, arba 1 500 mg per parą dozę, jeigu vartojamas kartu su aromatazės inhibitoriumi. Jeigu toksinis

poveikis vėl atsinaujinta, gydymą Tyverb atnaujinti reikia dar mažesne doze (750 mg per parą, jeigu vartojamas kartu su trastuzumabu, 1 000 mg per parą, jeigu vartojamas kartu su kapecitabinu arba 1 250 mg per parą doze, jeigu vartojamas kartu su aromatazės inhibitoriumi).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinis inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Atsargiai skirti vaistinį preparatą patartina esant sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui, nes nėra patirties Tyverb skiriant pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu. (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Tyverb vartojimą turi nutraukti ir nebeatnaujinti pacientai, kurių kepenų funkcija pakito stipriai (žr. 4.4 skyrių).

Atsargiai skirti Tyverb patartina ligoniams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, nes tada padidėja vaistinio preparato ekspozicija. Nepakanka duomenų, kad būtų galima pateikti dozės koregavimo sergantiems kepenų funkcijos sutrikimu rekomendacijas. (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Duomenys apie ≥ 65 metų pacientų gydymą Tyverb / kapecitabinu ir Tyverb / trastuzumabu yra riboti.

Iš visų III fazės klinikiniuose Tyverb vartojimo kartu su letrozolu tyrimuose dalyvavusių metastazavusiu krūties vėžiu sergančių pacientų, kuriems aptikti hormonų receptoriai (numatytų gydyti pacientų populiacija n = 642), 44 % buvo ≥ 65 metų. Tyverb vartojamo kartu su letrozolu veiksmingumo ar saugumo skritumų šiems pacientams, palyginti su < 65 metų pacientais, nenustatyta.

Vaikų populiacija

Tyverb saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Tyverb vartojamas per burną.

Tyverb paros dozės negalima dalyti. Tyverb reikia išgerti arba likus ne mažiau kaip vienai valandai iki valgio, arba praėjus ne mažiau kaip vienai valandai po pavalgymo. Kad kiekvienos pacientės organizme būtų kuo mažesnis kintamumas, Tyverb vartojimas turi būti standartizuotas valgymo atžvilgiu, pavyzdžiui: vaistinį preparatą visada reikia vartoti likus vienai valandai iki valgio (informaciją apie absorbciją žr. 4.5 ir 5.2 skyriuose).

Praleistų dozių vartoti negalima, bet vaistinio preparato vartojimą reikia atnaujinti išgeriant kitą planuotą paros dozę įprastu laiku (žr. 4.9 skyrių).

Reikia perskaityti visą kartu vartojamų vaistinių preparatų skyrimo informaciją, įskaitant informaciją apie dozės sumažinimą, kontraindikacijas ir saugumo informaciją.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Duomenys rodo, kad Tyverb vartojimas kartu su chemoterapija yra mažiau veiksmingas nei trastuzumabo vartojimas kartu su chemoterapija.

Kardiotoksinis poveikis

Gauta pranešimų apie KSIF sumažėjimą vartojant lapatinibą (žr. 4.8 skyrių). Lapatinibo poveikis pacientams, kuriems pasireiškia širdies nepakankamumo simptomai, neįvertintas. Pacientams, kuriems yra būklių, galinčių pabloginti kairiojo skilvelio funkciją (įskaitant vartojimą kartu su kardiotoksinį poveikį galinčiais daryti vaistiniais preparatais), Tyverb reikia skirti atsargiai. Prieš pradedant gydymą Tyverb, visiems pacientams reikia įvertinti širdies funkciją, įskaitant KSIF, siekiant įsitikinti, kad paciento KSIF yra normos ribose pagal gydymo įstaigos reikalavimus. Gydant Tyverb, reikia tikrinti KSIF ir šsitikinti, kad ji nesumažėjo iki nepriimtino lygio (žr. 4.2 skyrių). Kai kuriais atvejais KSIF sumažėjimas gali būti sunkus ir sukelti širdies nepakankamumą. Nustatyta mirtinų atvejų, mirties priežastys neaiškios. Lapatinibo klinikinės vystymo programos tyrimų duomenimis, buvo pranešta, kad širdies reiškiniai, įskaitant KSIF sumažėjimą, pasireiškė maždaug 1 % pacientų. Simptomus sukeliantis KSIF sumažėjimas pasireiškė maždaug 0,3 % lapatinibą vartojančių pacientų. Vis dėlto lapatinibą vartojant kartu su trastuzumabu metastazių atveju, širdies reiškinių, įskaitant KSIF sumažėjimą, dažnis buvo didesnis (7 %), palyginti su gydymo vienu lapatinibu grupe (2 %) pagrindžiamųjų tyrimų metu. Šio tyrimo metu pasireiškusių širdies reiškinių pobūdis ir sunkumas buvo panašus į anksčiau vartojant lapatinibą pastebėtų reiškinių.

Placebu kontroliuojamo kryžminio tyrimo metu, kuriame dalyvavo išplitusiais solidiniais navikais sergantys pacientai,buvo įrodytas nuo dozės priklausomas QTc intervalo pailgėjimas.

Tyverb skirti pacientams, kuriems yra būklių, dėl kurių gali pailgėti QT intervalas (įskaitant hipokalemiją, hipomagnezemiją ir įgimto ilgo QT sindromą), kitų vaistinių preparatų, kurie gali ilginti QT intervalą, vartojimas kartu, ar būklių, kurios padidina lapatinibo ekspoziciją, tokios kaip stiprių CYP3A4 inhibitorių vartojimas kartu, reikia atsargiai. Prieš pradedant gydymą, būtina koreguoti hipokalemiją ar hipomagnezemiją. Prieš skiriant Tyverb ir praėjus vienai arba dviem savaitėms nuo gydymo pradžios reikia užrašyti elektrokradiogramas, išmatuojant QT intervalą. Prieš pradedant gydymą kartu kitais vaistiniais preparatais, kurie gali pakeisti QT ar gali sąveikauti su lapatinibu, pagal klinikines indikacijas, reikia apsvarstyti EKG užrašymo galimybę.

Intersticinė plaučių liga ir pneumonitas

Lapatinibas buvo susijęs su toksiniu poveikiu plaučiams, įskaitant intersticinę plaučių ligą ir pneumonitą (žr. 4.8 skyrių). Reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda toksinio poveikio plaučiams simptomų (dususlys, kosulys, karščiavimas), ir nutraukti gydymą pacientams, kuriems pasireiškia 3 ar didesnio laispnio pagal *NCI CTCAE* simptomai. Toksinis poveikis plaučiams gali būti sunkus ir sukelti kvėpavimo nepakankamumą. Nustatyta mirtinų atvejų, mirties priežastys neaiškios.

Hepatotoksinis poveikis

Vartojant Tyverb, pasireiškė toksinis poveikis kepenims, kuris retais atvejais gali būti mirtinas. Toksinis poveikis kepenims gali pasireikšti per keletą dienų ar keletą mėnesių nuo gydymo pradžios. Pradedant gydymą, pacientus reikia perspėti apie galimą toksinį poveikį kepenims. Prieš pradedant gydymą ir vėliau kas mėnesį arba pagal klinikines indikacijas turi būti stebima kepenų funkcija (transaminazės, bilirubinas ir šarminė fosfatazė). Jei yra sunkių kepenų funkcijos pokyčių, Tyverb vartojimą būtina visiškai nutraukti ir nebeatnaujinti. Pacientams, kurių organizme yra HLA DQA1*02:01 ir DRB1*07:01 aleliai, yra didesnė su Tyverb susijusio toksinio poveikio kepenims rizika. Didelio atsitiktinių imčių klinikinio monoterapijos Tyverb tyrimo (n = 1 194) duomenimis, kaupiamasis sunkaus kepenų pažeidimo (ALT > 5 kartų viršija viršutinę normos ribą, 3 laipsnio pagal *NCI CTCAE*) bendrasis dažnis pirmaisiais gydymo metais buvo 2,8 %. Kaupiamasis dažnis DQA1*02:01 ir DRB1*07:01 alelio nešiotojų grupėje buvo 10,3 %, o alelio neturinčių žmonių grupėje – 0,5 %. HLA alelis dažnai nustatomas europidų, azijiečių, afrikiečių ir ispanų (nuo 15 iki 25 %), bet rečiau (1 %) japonų populiacijose.

Tyverb atsargiai reikia skirti pacientams, kuriems yra vidutinis ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Viduriavimas

Gydant Tyverb, pasireiškė viduriavimas, įskaitant sunkų (žr. 4.8 skyrių). Viduriavimas gali kelti pavojų gyvybei, jeigu yra susijęs su dehidratacija, inkstų funkcijos nepakankamumu, neutropenija ir (arba) elektrolitų pusiausvyros sutrikimais ir gauta pranešimų apie mirtinus atvejus. Viduriavimas paprastai pasireiškia gydymo Tyverb pradžioje (maždaug pusei šių pacientų viduriavimas prasidėjo per 6 paras) ir paprastai trunka 4-5 paras. Tyverb sukeltas viduriavimas paprastai būna nedidelio laipsnio, sunkus 3 ar 4 *NCI CTCAE* laipsnio viduriavimas pasireiškia atitinkamai < 10 % ir < 1 % pacientų. Pradėjus gydymą, reikia nustatyti paciento tuštinimosi ypatybes ir kitus simptomus (pvz., karščiavimas, dieglių pobūdžio skausmai, pykinimas, vėmimas, galvos svaigimas, troškulys), kad būtų galima pastebėti bet kuriuos pokyčius gydymo metu ir būtų lengviau išsiaiškinti pacientus, kuriems yra didesnė viduriavimo rizika. Pacientams reikia nurodyti, kad skubiai praneštų apie bet kuriuos tuštinimosi pokyčius. Galimai sunkiais viduriavimo atvejais reikia apgalvotai skaičiuoti neutrofilų kiekį ir matuoti kūno temperatūrą. Svarbu taikyti veiksmingą gydymą vaistiniais preparatais nuo viduriavimo. Sunkiais atvejais gali prireikti gerti elektrolitų tirpalus ir skysčius arba vartoti juos į veną, skirti gydymą antibiotikais, pavyzdžiui, fluorochinolonais (ypač, kai viduriavimas trunka ilgiau kaip 24 valandas, pasireiškia karščiavimas arba 3 ar 4 laipsnio neutropenija) ir laikinai ar visiškai nutraukti gydymą Tyverb (žr. 4.2 skyriuje skyrelius „Dozės atidėjimas ir dozės sumažinimas“, „Viduriavimas“).

Sunkios odos reakcijos

Buvo pranešta apie sunkias odos reakcijas vartojant Tyverb. Įtarus daugiaformę eritemą arba gyvybei pavojingas reakcijas, pavyzdžiui, *Stevens-Johnson* sindromą arba toksinę epidermio nekrolizę (t. y. progresuojantis odos išbėrimas, kuris dažnai pasireiškia pūslėmis ar gleivinės pažeidimu), gydymą Tyverb reikia nutraukti.

Kartu vartojami CYP3A4 inhibitoriai ar induktoriai

Reikia vengti kartu skirti CYP3A4 induktorių, nes tuomet atsiranda lapatinibo ekspozicijos sumažėjimo pavojus (žr. 4.5 skyrių).

Reikia vengti kartu skirti stiprių CYP3A4 inhibitorių, nes tuomet atsiranda lapatinibo ekspozicijos padidėjimo pavojus (žr. 4.5 skyrių).

Gydantis Tyverb reikia vengti gerti greipfrutų sultis (žr. 4.5 skyrių).

Reikia vengti kartu su Tyverb skirti per burną vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A4 ir (arba) CYP2C8 substratai ir turi siaurą terapinę platumą (žr. 4.5 skyrių).

Reikia vengti skirti kartu skrandžio pH didinančiais vaistiniais preparatais, nes gali sumažėti lapatinibo absorbcija ir tirpumas (žr. 4.5 skyrių).

Tyverb sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis lapatinibui

Lapatinibas daugiausia metabolizuojamas CYP3A (žr. 5.2 skyrių).

Sveikiems savanoriams, kurie 7 dienas vartojo stiprų CYP3A4 inhibitorių ketokonazolą po 200 mg du kartus per parą, sisteminė lapatinibo (100 mg per parą) ekspozicija padidėjo maždaug 3,6 karto, o pusinės eliminacijos periodas pailgėjo 1,7 karto. Reikia vengti kartu su Tyverb paskirti stiprių

CYP3A4 inhibitorių (pvz., ritonaviro, sakvinaviro, telitromicino, ketokonazolo, itrakonazolo, vorikonazolo, pozakonazolo, nefazodono). Tyverb paskirti kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais reikia atsargiai ir atidžiai stebėti ligonį dėl galimų nepageidaujamų reakcijų.

Sveikiems savanoriams, kurie 3 dienas po 100 mg du kartus per parą ir 17 dienų po 200 mg du kartus per parą vartojo CYP3A4 induktorių karbamazepiną, sisteminė lapatinibo ekspozicija sumažėjo maždaug 72 %. Reikia vengti skirti Tyverb kartu su žinomais CYP3A4 induktoriais (pvz., rifampicinu, rifabutinu, karbamazepinu, fenitoinu ar jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatais).

Lapatinibas yra transporto baltymų Pgp ir BCRP substratas. Šių baltymų inhibitoriai (ketokonazolas, itrakonazolas, kvinidinas, verapamilis, ciklosporinas ir eritromicinas) ir induktoriai (rifampicinas ir jonažolė) gali pakeisti lapatinibo ekspoziciją ir (arba) pasiskirstymą (žr. 5.2 skyrių).

Lapatinibo tirpumas priklauso nuo pH. Reikia vengti skirti kartu skrandžio pH didinančių vaistinių preparatų, nes gali sumažėti lapatinibo absorbcija ir tirpumas. Gydymas protonų pompos inhibitoriumi (esomeprazoliu) mažina lapatinibo ekspoziciją vidutiniškai 27 % (riba: nuo 6 % iki 49 %). Šis efektas mažėja, didėjant amžiui vidutiniškai nuo 40 iki 60 metų.

<u>Lapatinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams</u>

Lapatinibas *in vitro* kliniškai reikšmingomis koncentracijomis slopina CYP3A4. Tyverb vartojant kartu su per burną skiriamu midazolamu, apytiksliai 45 %padidėjo midazolamo AUC. Midazolamą skirant į veną kliniškai reikšmingo AUC padidėjimo nebuvo. Reikia vengti skirti Tyverb kartu su geriamaisiais vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A4 (pvz., cisapridas, pimozidas ir kvinidinas) substratai ir turi siaurą terapinę platumą (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Lapatinibas *in vitro* kliniškai reikšmingomis koncentracijomis slopina CYP2C8. Reikia vengti skirti Tyverb kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP2C8 (pvz., repaglinidas) substratai ir turi siaurą terapinę platumą (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vartojant lapatinibą kartu su paklitakseliu į veną, dėl to, kad lapatinibas slopino CYP2C8 ir (arba) Pgp, paklitakeslio ekspozicija padidėjo 23 %. Šiuos vaistinius preparatus vartojant kartu klinikinių tyrimų metu, padažnėjo ir pasunkėjo viduriavimas bei neutropenija. Lapatinibą skirti vartoti kartu su paklitakesliu rekomenduojama atsargiai.

Vartojant lapatinibą kartu su docetakseliu į veną, kurios nors veikliosios medžiagos AUC ar C_{max} reikšmingų pokyčių nepasireiškė. Vis dėlto dažniau pasireiškė docetakselio sukelta neutropenija.

Tyverb vartojant kartu su irinotekanu (vartojant kaip FOLIFRI režimo dalį), apytiksliai 40 % padidėjo SN-38, aktyvaus irinotekano metabolito, AUC. Šios sąveikos tikslus mechanizmas nežinomas, bet manoma, kad jį sąlygoja lapatinibo vieno ar keleto nešančiųjų baltymų slopinimas. Tyverb skiriant kartu su irinotekanu reikia atidžiai stebėti nepageidaujamas reakcijas ir svarstyti irinotekano dozės mažinimą.

Kai koncentracijos yra kliniškai reikšmingos, lapatinibas slopina baltymą nešiklį Pgp *in vitro*. Lapatinibą vartojant kartu su geriamuoju digoksinu, digoksino AUC padidėjo maždaug 80 %. Lapatinibą vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra Pgp substratai ir kurių yra siauras terapinis langas, reikia atsargiai, o Pgp substrato dozė turėtų būti mažinama.

Lapatinibas *in vitro* slopina transporto baltymus BCRP ir OATP1B1. Šio poveikio klinikinė reikšmė nenustatyta. Negalima atmesti, kad lapatinibas paveiks BCRP (pvz., topotekano) ir OATP1B1 (pvz., rozuvastatino) substratų farmakokinetiką (žr. 5.2 skyrių).

Tyverb vartojant kartu su kapecitabinu, letrazolu ar trastuzumabu, šių vaistinių preparatų (ar kapecitabino metabolitų) arba lapatinibo farmakokinetika reikšmingiau nepakito.

Sąveika su maistu ir gėrimais

Lapatinibo biologinį prieinamumą maistas priklausomai nuo riebalų kiekio jame padidina maždaug 4 kartus. Be to, priklausomai nuo maisto rūšies, lapatinibo biologinis prieinamumas padidėja maždaug 2-3 kartus, jei lapatinibo vartojama 1 valandąpo valgio, palyginti kai jo vartojama 1 valanda prieš pusryčius (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Greipfruto sultys gali slopinti CYP3A4 žarnų sienelėje ir padidinti lapatinibo biologinį prieinamumą, todėl nereikia gerti greipfrutų sulčių vartojant Tyverb.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą ir vengti pastojimo gydymo Tyverb metu ir dar bent 5 dienas po paskutinės dozės pavartojimo.

Nėštumas

Pakankamai duomenų apie Tyverb vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Tyverb negalima vartoti nėštumo metu, nebent tai neabejotinai būtina.

Žindymas

Nenustatyta, ar saugu vartoti Tyverb žindymo laikotarpiu. Nežinoma, ar lapatinibo išsiskiria į motinos pieną. Buvo pastebėta, kad žiurkių jauniklių, žindančių pateles, kurioms buvo skiriamas lapatinibas, augimas atsiliko. Tyverb gydomos moterys turi nutraukti žindymą ir nežindyti dar bent 5 dienas po paskutinės dozės pavartojimo.

Vaisingumas

Reikiamų duomenų apie Tyverb vartojimą vaisingo amžiaus moterims nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tyverb gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia. Remiantis lapatinibo farmakologija, negalima numatyti jo kenksmingo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vertinant paciento gebėjimą atlikti darbą, kuris reikalauja įgūdžių greitai nuspręsti ir atlikti veiksmą, reikia atsižvelgti į klinikinę paciento būklę bei lapatinibo saugumo profilį.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Lapatinibo saugumas buvo įvertintas, taikant monoterapiją arba vartojant kartu su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais įvairių vėžio formų gydymui daugiau kaip 20 000 pacienčių, įskaitant 198 pacientes, kurios buvo gydytos lapatinibo deriniu su kapecitabinu, 149 pacientes, kurios vartojo lapatinibą kartu su trastuzumabu, ir 654 pacientes, kurios vartojo lapatinibą kartu su letrozolu (žr. 5.1 skyrių).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (> 25 %), pasireiškusios gydant lapatinibu, buvo virškinimo trakto reiškiniai (pvz.: viduriavimas, pykinimas ir vėmimas) ir išbėrimas. Vartojant lapatinibą kartu su kapecitabinu, delnų ir pėdų eritrodizestezija (DPE) irgi pasireiškė dažnai (> 25 %). DPE dažnis gydymo lapatinibu kartu su kapecitabinu ir vienu kapecitabinu grupėse buvo panašus. Viduriavimas

buvo dažniausia nepageidaujama reakcija, dėl kurios reikėdavo nutraukti gydymą, vartojant lapatinibą kartu su kapecitabinu arba kartu su letrozolu.

Apie papildomas nepageidaujamas reakcijas, kurios būtų susijusios su lapatinibo vartojimu kartu su trastuzumabu, nepranešta. Kardiotoksinis poveikis nepadažnėjo, bet šių reiškinių pobūdis ir sunkumas buvo panašus į reiškinių, apie kuriuos buvo pranešta lapatinibo klinikinės programos vykdymo metu (žr. 4.4 skyriuje skyrelį „Kardiotoksinis poveikis“). Šie duomenys remiasi šio derinio ekspozicijos 149 pacientėms pagrindžiamojo tyrimo metu duomenimis.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos, siejamos priežastiniais ryšiais su vieno lapatinibo vartojimu arba lapatinibo vartojimu kartu su kapecitabinu, trastuzumabu arba letrozolu.

Sutrikimų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateiktas mažėjančio sunkumo tvarka.

Imuninės sistemos sutrikimai	
Retas	Padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksiją (žr. 4.3 skyrių).
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažnas	Anoreksija.
Psichikos sutrikimai	
Labai dažnas	Nemiga*.
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	Galvos skausmas†.
Dažnas	Galvos skausmas*.
Širdies sutrikimai	
Dažnas	Kairiojo širdies skilvelio išstūmimo frakcijos sumažėjimas (žr. 4.2 skyriuje poskyrius „Dozės atidėjimas ir dozės sumažinimas“, „Širdies reiškiniai“ ir 4.4 skyrių).
Dažnis nežinomas	Skilvelių aritmija/*torsades de pointes*, pailgėjęs elektrokardiogramos QT**
Kraujagyslių sutrikimai	
Labai dažnas	Kraujo samplūdis į veidą ir kaklą†.
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Labai dažnas	Kraujavimas iš nosies†, kosulys†, dusulys†.
Nedažnas	Intersticinė plaučių liga/pneumonitas.
Dažnis nežinomas	Plautinė arterinė hipertenzija**.
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažnas	Viduriavimas, dėl kurio galima dehidratacija (žr. 4.2 skyriuje poskyrius „Dozės atidėjimas ir dozės sumažinimas“, „Kitas toksinis poveikis“ ir 4.4 skyrių), pykinimas, vėmimas, dispepsija*, stomatitas*, vidurių užkietėjimas*, pilvo skausmas*.
Dažnas	Vidurių užkietėjimas†.
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažnas	Hiperbilirubinemija, hepatotoksinis poveikis (žr. 4.4 skyrių).
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažnas	Išbėrimas (įskaitant į spuogus panašų dermatitą) (žr. 4.2 skyriuje poskyrius „Dozės atidėjimas ir dozės sumažinimas“, „Kitas toksinis poveikis“ ir 4.4 skyrių), odos sausmė*†, delnų ir pėdų eritrodizestezija *, alopecija†, niežulys†.
Dažnas	Nagų sutrikimas, įskaitant paronichiją, odos įtrūkimai.
Dažnis nežinomas	Sunkios odos reakcijos, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą (SJS) ir toksinę epidermio nekrolizę (TEN)**
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažnas	Galūnės skausmas*†, nugaros skausmas*†, artralgija†.
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažnas	Nuovargis, gleivinės uždegimas*, astenija†.

* Šios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė lapatinibą vartojant kartu su kapecitabinu.
† Šios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė lapatinibą vartojant kartu su letrozolu.
** Nepageidaujamos reakcijos iš spontaninių pranešimų ir literatūros.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Sumažėjusi kairiojo širdies skilvelio išstūmimo frakcija ir QT intervalo pailgėjimas

Maždaug 1 % lapatinibu gydytų ligonių buvo nustatyta sumažėjusi kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF), kuri daugiau kaip 70 % atvejų buvo be simptomų. Daugiau kaip 70 % atvejų KSIF pagerėjo ar atsistatė, maždaug 60 % šių atvejų gydymas lapatinibu buvo nutrauktas, o maždaug 40 % atvejų buvo toliau gydyta lapatinibu. Maždaug 0,3 % vienu lapatinibu arba kartu su kitais vaistiniais preparatais nuo vėžio gydytų ligonių stebėta sumažėjusios KSIF simptomų. Stebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo: dusulys, širdies nepakankamumas, palpitacijos. Iš viso 58 % šių pacientų simptomai išnyko. Sumažėjusi KSIF pastebėta 2,5 % ligonių, gydytų lapatinibo ir kapecitabino deriniu, ir 1,0 % ligonių, gydytų vienu kapecitabinu. KSIF sumažėjimas pasireiškė 3,1 % pacientų, vartojusių lapatinibą

kartu su letrozolu, palyginti su 1,3 % pacientų, vartojusių lapatinibą kartu su placebu. Buvo pranešta apie KSIF sumažėjimą 6,7 % pacientų, kurie lapatinibą vartojo kartu su trastuzumabu, palyginti su 2,1 % pacientų, kurie vartojo vieną lapatinibą.

Nuo koncentracijos priklausomas QTcF pailgėjimas (didžiausias vidutinis ΔΔQTcF 8, 75 ms; 90 % PI 4,08, 13,42) stebėtas tam skirto QT tyrimo metu išplitusiais solidiniais navikais sergantiems pacientams (žr. 4.4 skyrių).

Viduriavimas

Viduriavimas pasireiškė maždaug 65 % lapatinibo ir kapecitabino deriniu gydytų ligonių, 64 % pacienčių, vartojusių lapatinibą kartu su letrozolu, ir 62 % pacienčių, vartojusių lapatinibą kartu su trastuzumabu. Dauguma viduriavimo atvejų buvo 1 ar 2 laipsnio ir gydymo lapatinibu nutraukti nereikėjo. Viduriavimas praėjo, taikant intensyvias priemones (žr. 4.4 skyrių). Vis dėlto, pranešta keletas ūmaus inkstų nepakankamumo atvejų, sukeltų sunkios dehidratacijos dėl viduriavimo.

Išbėrimas

Išbėrimas pasireiškė maždaug 28 % pacienčių, kurios vartojo lapatinibo ir kapecitabino derinį, 45 % pacienčių, kurios vartojo lapatinibą kartu su letrozolu, ir 23 % pacienčių, vartojusių lapatinibą kartu su trastuzumabu. Išbėrimas dažniausiai būdavo mažo laipsnio ir nutraukti gydymo lapatinibu neprireikė. Vaistinį preparatą skiriančiam gydytojui rekomenduojama prieš pradedant gydymą ir reguliariai gydymo metu tirti odą. Pacientams, kuriems pasireiškia odos reakcijų, reikia patarti vengti saulės šviesos ir plačiai naudoti apsaugos nuo saulės nudegimo priemones, kurių apsaugos nuo saulės koeficientas (angl., *Sun Protection Factor [SPF]*) ≥ 30. Jeigu pasireiškia odos reakcija, kiekvieno apsilankymo metu reikia apžiūrėti visą odą tol, kol požymių nebus ilgiau kaip vieną mėnesį. Pacientus, kuriems pasireiškia labai stiprios arba nuolatinės odos reakcijos, reikia nukreipti pas dermatologą.

Toksinis poveikis kepenims

Lapatinibo sukelto toksinio poveikio kepenims rizika buvo susijusi su HLA DQA1*02:01 ir DRB1*07:01 alelių nešiojimu (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinių priešnuodžių EGFR (ErbB1) ir (arba) HER2 (ErbB2) tirozino fosforilinimo slopinimui nėra. Didžiausia geriamoji lapatinibo dozė, paskirta klinikinių tyrimų metu, buvo 1800 mg vieną kartą per parą.

Pranešta apie simptominius ir besimptominius Tyverb perdozavimo atvejus. Pacientėms, kurios pavartojo iki 5 000 mg lapatinibo, stebėti simptomai apėmė žinomus su lapatinibu susijusius nepageidaujamus reiškinius (žr. 4.8 skyrių), bei keletą galvos odos skausmo ir (arba) gleivinės uždegimo atvejų. Vienai pacientei pavartojus 9 000 mg Tyverb, taip pat buvo stebėta sinusinė tachikardija (su bendrai normali EKG).

Lapatinibo per inkstus išsiskiria nedaug, jis labai jungiasi su plazmos baltymais, todėl nesitikima, kad hemodializė būtų veiksminga, siekiant paskatinti lapatinibo išskyrimą.

Tolesnis gydymas turi būti skiriamas vadovaujantis indikacijomis arba vietinių apsinuodijimų centrų rekomendacijomis.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus 2 (HER2) tirozino kinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EH01

Veikimo mechanizmas

Lapatinibas, 4-anilinokvinazolinas, yra tiek EGFR (ErbB1), tiek HER2 (ErbB2) receptorių (apskaičiuoti Ki^{app} dydžiai atitinkamai 3 nM ir 13 nM), viduląstelinės tirozinkinazės domenų inhibitorius, kuris lėtai atsiskiria nuo šių receptorių (pusinis gyvavimo laikas lygus ar ilgesnis negu 300 minučių). Lapatinibas slopina ErbB skatinamų auglio ląstelių augimą *in vitro* ir įvairiuose gyvūnų modeliuose.

Lapatinibo vartojimo kartu su trastuzumabu atveju galimas papildomas veikimo mechanizmas ir nesutampantis atsparumo atsiradimo mechanizmas. Lapatinibo sukeltas augimo slopinimas buvo tiriamas trastuzumabu paveiktose ląstelių linijose. *In vitro* lapatinibas išlaikė reikšmingą aktyvumą prieš krūties vėžio ląstelių su HER2 linijas, atrinktas ilgai auginti *in vitro* terpėje su trastuzumabu, ir šių ląstelių linijose pasireiškė sinergizmas su trastuzumabu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Kombinuotas gydymas Tyverb kartu su kapecitabinu

Tyverb derinio su kapecitabinu veiksmingumas ir saugumas buvo tiriamas, atliekant atsitiktinių imčių III fazės tyrimą, kuriame dalyvavo krūties vėžiu sergančios ligonės, kurių bendra būklė buvo gera. Tyrime dalyvavusios pacientės sirgo lokaliai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu, naviko ląstelėse nustatyta padidėjusi HER2 ekspresija, navikas progresavo po anksčiau taikyto gydymo taksanais, antraciklinais ir trastuzumabu. Visoms pacientėms prieš pradedant gydymą Tyverb buvo įvertinta KSIF (taikant echokardiografiją [*Echo*] ar daugiakanalį skenavimą [angl., *Multiple Gated Acquisition Scan, MUGA]*), siekiant įsitikinti, kad KSIF yra normali. Klinikinių tyrimų metu gydant Tyverb KSIF buvo tikrinama maždaug kas aštuonias savaites, stebint, kad kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija nesumažėtų daugiau negu gydymo įstaigoje nustatyta apatinė normos riba. Daugiausia KSIF sumažėjimo atvejų (daugiau kaip 60 % atvejų) buvo pastebėta per pirmąsias devynias gydymo savaites, tačiau apie KSIF sumažėjimą ilgalaikio gydymo metu duomenų nepakanka.

Pacientės atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstytos į dvi grupes: vienos grupės pacientės buvo gydomos Tyverb po 1 250 mg vieną kartą per parą (nepertraukiamai) kartu su kapecitabinu (2 000 mg/m^2 per parą doze 1-ąją – 14-ąją dienomis kas 21 dieną), kitos grupės pacientės buvo gydomos vienu kapecitabinu (2 500 mg/m^2 doze per parą 1-ąją – 14-ąją dienomis kas 21 dieną). Pirminis tyrimo tikslas buvo laikas iki ligos progresavimo (LLP). Įvertinimus pateikė tyrėjai ir nepriklausomi specialistai, kurie nežinojo apie gydymą. Tyrimas buvo sustabdytas, remiantis patikslinta tarpine analize, kuri parodė LLP pagerėjimą pacientėms, kurios vartojo Tyverb kartu su kapecitabinu. Laikotarpiu tarp tarpinės analizės ir įtraukimo į tyrimą pabaigos papildomai į tyrimą buvo įtrauktos 75 pacientės. Tyrėjo duomenų analizė įtraukimo į tyrimą pabaigoje pateikta lentelėje.

1 lentelė Tyrimo EGF100151 (Tyverb / kapecitabinas) duomenys apie laiką iki ligos progresavimo

	Tyrėjo vertinimas	
	Tyverb (1 250 mg per parą) + kapecitabinas (2 000 mg/m^2 per parą 1-14 dienomis kas 21 dieną)	**Kapecitabinas (2 500 mg/m^2 per parą 1-14 dienomis kas 21 dieną)**
	(n = 198)	**(n = 201)**
LLP atvejų skaičius	121	126
Vidutinis LLP, savaitės	23,9	18,3
Santykinė rizika	0,72	
(95 % PI)	(0,56, 0,92)	
p reikšmė	0,008	

Nepriklausomas duomenų įvertinimas taip pat parodė, kad Tyverb, vartojamas kartu su kapecitabinu, reikšmingai pailgino laiką iki ligos progresavimo (santykinė rizika 0,57 [95 % PI 0,43, 0,77] p = 0,0001), palyginti su gydymu vien tik kapecitabinu.

Bendrojo išgyvenamumo iki 2007 m. rugsėjo 28 d. duomenų analizės rezultatai pateikti lentelėje Nr. 2.

2 lentelė Tyrimo EGF100151 (Tyverb / kapecitabinas) duomenys apie bendrąjį išgyvenamumą

	Tyverb (1 250 mg per parą) + kapecitabinas (2 000 mg/m^2 per parą 1-14 dienomis kas 21 dieną)	**Kapecitabinas (2 500 mg/m^2 per parą 1-14 dienomis kas 21 dieną)**
	(n = 207)	**(n = 201)**
Mirusių tiriamųjų skaičius	148	154
Bendrojo išgyvenamumo mediana, savaitės	74,0	65,9
Santykinė rizika	0,9	
(95 % PI)	(0,71, 1,12)	
p reikšmė	0,3	

Vaistinių preparatų deriniu gydytoje ligonių grupėje 4 (2 %) atvejais liga progresavo centrinėje nervų sistemoje, o vien tik kapecitabinu gydytų ligonių grupėje – 13 (6 %).

Yra Tyverb vartojimo kartu su kapecitabinu saugumo ir veiksmingumo, palyginti su trastuzumabo vartojimu kartu su kapecitabinu, duomenys. III fazės atsitiktinių imčių tyrimu (EGF111438) (n = 540) buvo palyginta gydymo pagal du gydymo planus įtaka metastazavimui į CNS, kaip pirmo atkirčio vietą, metastazavusiu krūties vėžiu sergančioms moterims, kurioms nustatyta padidėjusi HER2 raiška. Pacientės atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstytos į grupes ir gydytos arba Tyverb 1 250 mg vieną kartą per parą (nepertraukiamai) kartu su kapecitabinu (2 000 mg/m^2 per parą 1-14 dienomis kas 21 dieną), arba trastuzumabu (įsotinamoji 8 mg/kg dozė, vėliau 6 mg/kg dozės infuzijos kas 3 savaites) kartu su kapecitabinu (2 500 mg/m^2 per parą 1-14 dienomis kas 21 dieną). Atsitiktinė imtis buvo stratifikuota pagal buvusį ankstesnį gydymą trastuzumabu ir buvusių ankstesnio metastazavusios ligos gydymo kursų skaičių. Tyrimas buvo sustabdytas, nes tarpinė duomenų analizė (n = 475) parodė mažą CNS reiškinių dažnį ir didesnį veiksmingumą, atsižvelgiant į laiką iki ligos progresavimo ir bendrą išgyvenimą gydymo trastuzumabu kartu su kapecitabinu grupėje (žr. galutinės analizės rezultatus lentelėje Nr. 3).

Metastazavimas į CNS, kaip pirmą progresavimo vietą, nustatytas aštuonioms (3,2 %) pacientėms Tyverb kartu su kapecitabinu grupėje, palyginti su 12 pacienčių (4,8 %) gydymo trastuzumabu kartu su kapecitabinu grupėje.

Lapatinibo poveikis metastazavimui į CNS

Atsižvelgiant į objektyvų atsaką, lapatinibas parodė vidutinį aktyvumą, gydant diagnozuotas metastazes CNS. Stebėtas ribotas aktyvumas, apsaugant nuo metastazavimo į CNS metastazavusio ir anksti diagnozuoto krūties vėžio atvejais.

3 lentelė Tyrėjo įvertinto laiko iki ligos progresavimo ir bendrojo išgyvenimo duomenų analizė

	Tyrėjo įvertintas LLP		**Bendrasis išgyvenimas**	
	Tyverb (1 250 mg per parą) + kapecitabinas (2 000 mg/m^2 per parą, 1-14 dienomis kas 21 dieną)	**Trastuzumabas (įsotinamoji 8 mg/kg dozė, vėliau 6 mg/kg dozės infuzijos kas 3 savaites) + kapecitabinas (2 500 mg/m^2 per parą, 1-14 dienomis kas 21 dieną)**	**Tyverb (1 250 mg per parą) + kapecitabinas (2 000 mg/m^2 per parą, 1-14 dienomis kas 21 dieną)**	**Trastuzumabas (įsotinamoji 8 mg/kg dozė, vėliau 6 mg/kg dozės infuzijos kas 3 savaites) + kapecitabinas (2 500 mg/m^2 per parą, 1-14 dienomis kas 21 dieną)**
ITT populiacija				
N	271	269	271	269
Tiriamųjų, kurioms pasireiškė reiškinys, skaičius (%)[1]	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
Kaplan-Meier įvertis (mėnesiais)[a]				
Mediana (95 % PI)	6,6 (5,7, 8,1)	8,0 (6,1, 8,9)	22,7 (19,5, -)	27,3 (23,7, -)
Sluoksniuotoji santykinė rizika[b]				
SR (95 % PI)	1,30 (1,04, 1,64)		1,34 (0,95, 1,90)	
p reikšmė	0,021		0,095	
Tiriamosios, kurios pirmiau buvo gydytos trastuzumabu *				
N	167	159	167	159
Tiriamųjų, kurioms pasireiškė reiškinys, skaičius (%)[1]	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Mediana (95 % PI)	6,6 (5,7, 8,3)	6,1 (5,7, 8,0)	22,7 (20,1,-)	27,3 (22,5, 33,6)
SR (95 % PI)	1,13 (0,85, 1,50)		1,18 (0,76, 1,83)	
Tiriamosios, kurios pirmiau nebuvo gydytos trastuzumabu *				
N	104	110	104	110
Tiriamųjų, kurioms pasireiškė reiškinys, skaičius (%)[1]	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Mediana (95 % PI)	6,3 (5,6, 8,1)	10,9 (8,3, 15,0)	NN[2] (14,6, -)	NN[2] (21,6, -)
SR (95 % PI)	1,70 (1,15, 2,50)		1,67 (0,94, 2,96)	

PI = pasikliautinasis intervalas.
a. LLP buvo apibūdinamas kaip laikotarpis nuo atsitiktinio suskirstymo į grupes iki pirmųjų ligos progresavimo reiškinių atsiradimo arba bet kurių priežasčių sukeltos mirties dienos arba įvertinimo dienos.
b. Gydymo santykinės rizikos didžiausias įvertis, < 1 rodo mažesnę riziką gydant Tyverb kartu su kapecitabinu, palyginti su gydymu trastuzumabu kartu su kapecitabinu.
1. LLP reiškinys reiškia progresavimą arba mirtį, o BI reiškinys reiškia bet kurios priežasties sukeltą mirtį.
2. NN = mediana nepasiekta.
* Vėlesnė (*post hoc*) analizė.

Kombinuotas gydymas Tyverb ir trastuzumabu

Metastazavusio krūties vėžio gydymo lapatinibu kartu su trastuzumabu veiksmingumas ir saugumas buvo įvertintas atsitiktinių imčių tyrimo metu. Tyrime galėjo dalyvauti moterys, sergančios IV stadijos metastazavusiu krūties vėžiu su ErbB2 genu (ar pernelyg didele baltymo raiška), kurioms buvo taikytas gydymas antraciklinais ir taksanais. Be to, pagal protokolą, tyrėjai nurodė, kad pacienčių liga progresavo gydymo pagal vėliausiai taikytą gydymo planą, kurio sudėtyje buvo trastuzumabas, metu esant metastazių. Pirmiau taikytų gydymo planų, kurių sudėtyje buvo trastuzumabas, skaičiaus mediana buvo lygi trims. Pacientėms atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti arba 1 000 mg lapatinibo dozę vieną kartą per parą per burną kartu su 4 mg/kg trastuzumabo įsotinamąja doze į veną, o vėliau vartojant po 2 mg/kg į veną vieną kartą per savaitę (N = 148), arba 1 500 mg lapatinibo dozę vieną kartą per parą per burną (N = 148). Pacientės, kurioms objektyviai buvo nustatytas ligos progresavimas ne greičiau kaip po 4 monoterapijos lapatinibu savaičių, galėjo pereiti į kombinuoto gydymo grupę. Iš 148 pacienčių, kurioms taikyta monoterapija, 77 (52 %) pacientėms buvo paskirtas kombinuotas gydymas nustačius ligos progresavimą.

Laikas iki ligos progresavimo (LLP) buvo svarbiausioji tyrimo vertinamoji baigtis, atsako dažnis ir bendrasis išgyvenimas (BI) – antrinės vertinamosios baigtys. Amžiaus mediana buvo 51 metai ir 13 % pacienčių buvo 65 metų ar vyresnės. Devyniasdešimt keturi procentai (94 %) tiriamųjų buvo europidų rasės. Dauguma pacienčių abiejose gydymo grupėse sirgo visceraline liga (iš viso 215 [73 %] pacienčių). Be to, 150 [50 %] pacienčių nebuvo aptikta hormonų receptorių. Veiksmingumo vertinamųjų baigčių suvestinė ir bendrojo išgyvenimo duomenys pateikti lentelėje Nr. 4. Be to, pogrupio analizės duomenys, atsižvelgiant į prieš tyrimą numatytą sluoksniavimo kriterijų (hormonų receptorių būklę), pateikti lentelėje Nr. 5.

4 lentelė Laiko iki ligos progresavimo ir bendrojo išgyvenimo duomenys (Tyverb / trastuzumabas)

	Lapatinibas kartu su trastuzumabu (N = 148)	**Vienas lapatinibas (N = 148)**
LLP mediana[1], savaitėmis (9 % PI)	12,0 (8,1, 16,0)	8,1 (7,6, 9,0)
Santykinė rizika (95 % PI)	0,73 (0,57, 0,93)	
***p* reikšmė**	0,008	
Atsako dažnis, % (95 % PI)	10,3 (5,9, 16,4)	6,9 (3,4, 12,3)
Mirė	105	113
Bendrojo išgyvenimo mediana[1], mėnesiais (95 % PI)	14,0 (11,9, 17,2)	9,5 (7,6, 12,0)
Santykinė rizika (95 % PI)	0,74 (0,57, 0,97)	
***p* reikšmė**	0,026	

LLP = laikas iki ligos progresavimo; PI = pasikliautinasis intervalas.
[1] Kaplan-Meier įvertinys.

5 lentelė LLP ir BI tyrimų su pacientėmis, kurioms neaptikta hormonų receptorių, duomenų suvestinė

	LLP mediana	**BI mediana**
Lap+Tras	15,4 sav. (8,4, 16,9)	17,2 mėn. (13,9, 19,2)
Lap	8,2 sav. (7,4, 9,3)	8,9 mėn. (6,7, 11,8)
SR (95 % PI)	0,73 (0,52, 1,03)	0,62 (0,42, 0,90)

Kombinuotas gydymas Tyverb kartu su letrozolu

Atliktas kombinuoto gydymo Tyverb kartu su letrozolu tyrimas, kuriame dalyvavo moterys po menopauzės, sergančios išplitusiu arba metastazavusiu krūties vėžiu, turinčiu hormonų receptorių (aptikti estrogenų receptoriai [ER] ir [arba] aptikti progesterono receptoriai [PgR]).

Tai buvo atsitiktinių imčių dvigubai aklu būdu atliktas placebu kontroliuojamasis III fazės tyrimas (EGF30008). Į tyrimą įtrauktos pacientės, kurioms anksčiau gydymas dėl metastazavusio vėžio nebuvo taikytas.

Pacienčių, kurioms buvo pernelyg didelė HER2 raiška, populiacijoje buvo tik 2 pacientės, kurios pirmiau buvo gydytos trastuzumabu, 2 pacientės pirmiau buvo gydytos aromatazės inhibitoriumi ir maždaug pusė pacienčių vartojo tamoksifeną.

Pacientės atsitiktiniu būdu paskirtos į gydymo 2,5 mg letrozolo vieną kartą per parą kartu su Tyverb 1 500 mg vieną kartą per parą arba letrozolo vartojimo kartu su placebu grupes. Randomizacija buvo sluoksniuojama pagal vėžio lokalizaciją ir laikotarpį, kuris praėjo po ankstesnio pagalbinio gydymo antiestrogenų vaistiniais preparatais. HER2 receptorių būklė buvo nustatyta retrospektyviai, atlikus centrinius laboratorinius tyrimus. Iš visų pacienčių, kurios atsitiktiniu būdu buvo paskirtos į gydymo grupę, 219 navikuose buvo nustatyta padidėjusi HER2 receptorių ekspresija ir dėl to jos buvo iš anksto paskirtos į pagrindinę veiksmingumo analizės grupę. 952 pacienčių navikuose HER2 neaptikta, o iš viso 115 pacienčių navikų HER2 būklė nebuvo ištirta (nebuvo naviko pavyzdžių, nebuvo mėginio ištyrimo duomenų arba dėl kitų priežasčių).

Pacientėms, kurioms buvo diagnozuotas metastazavęs krūties vėžys, kurio ląstelėse buvo padidėjusi HER2 receptorių ekspresija, tyrėjai nustatė reikšmingai ilgesnį išgyvenamumo laiką iki ligos progresavimo (LLP) vartojant letrozolą kartu su Tyverb, palyginti su letrozolo vartojimu kartu su placebu. Pacienčių, kurioms neaptikta HER2, grupėje palankaus letrozolo vartojimo kartu su Tyverb poveikio LLP, palyginti su letrozolo vartojimu kartu su placebu, nenustatyta (žr. lentelę Nr. 6).

6 lentelė Tyrimo EGF30008 (Tyverb / letrozolas) duomenys apie išgyvenamumo laiką iki ligos progresavimo

	Populiacija, kurioje nustatyta padidėjusi HER2 ekspresija		**Populiacija, kurioje HER2 neaptikta**	
	n = 111	**n = 108**	**n = 478**	**n = 474**
	Tyverb 1 500 mg per parą + 2,5 mg letrozolo per parą	**2,5 mg letrozolo per parą + placebas**	**Tyverb 1 500 mg per parą + 2,5 mg letrozolo per parą**	**2,5 mg letrozolo per parą + placebas**
Vidutinis LLP, savaitėmis (95 % PI)	35,4 (24,1, 39,4)	13,0 (12,0, 23,7)	59,7 (48,6, 69,7)	58,3 (47,9, 62,0)
Santykinė rizika	0,71 (0,53, 0,96)		0,90 (0,77, 1,05)	
p-reikšmė	0,019		0,188	
Objektyvaus atsako dažnis (OAD)	27,9 %	14,8 %	32,6 %	31,6 %
Šansų santykis	0,4 (0,2, 0,9)		0,9 (0,7, 1,3)	
p-reikšmė	0,021		0,26	
Klininikinės naudos dažnis (KND)	47,7 %	28,7 %	58,2 %	31,6 %
Šansų santykis	0,4 (0,2, 0,8)		1,0 (0,7, 1,2)	
p-reikšmė	0,003		0,199	

PI = pasikliautinasis intervalas
Padidėjusi HER2 ekspresija = IHC 3+ ir (arba) FISH teigiami; HER2 neaptikta = IHC 0, 1+ ar 2+ ir (arba) FISH neigiami
Klinikinės naudos dažnis apibūdinamas visiško ir dalinio atsako bei ligos stabilumo ≥ 6 mėnesius bendru dažniu

Galutinės LLP analizės (stebėjimo laikotarpio mediana 2,64 metai) duomenimis, bendrojo išgyvenamumo duomenys buvo negalutiniai ir nebuvo reikšmingų skirtumų tarp gydymo grupių populiacijoje su aptiktais HER2. Šie duomenys nepakito per papildomą stebėjimo laikotarpį (stebėjimo laikotarpio mediana > 7,5 metų, 7 lentelė).

7 lentelė Bendrojo išgyvenimo (BI) duomenys, gauti EGF30008 tyrimo metu (tik populiacijos su aptiktais HER2)

	Tyverb 1 500 mg per parą + 2,5 mg letrozolo per parą **N = 111**	**2,5 mg letrozolo per parą + placebas** **N = 108**
Prieš tyrimą suplanuota BI analizė (atlikta galutinės LLP analizės metu, 2008 m. birželio 03 d.)		
Stebėjimo laikotarpio mediana (metais)	2,64	2,64
Mirties atvejai (%)	50 (45)	54 (50)
Santykinė rizika[a] (95 % PI), p-reikšmė[b]	0,77 (0,52, 1,14); 0,185	
Galutinė BI analizė (*post-hoc* analizė, 2013 m. rugpjūčio 07d.)		
Stebėjimo laikotarpio mediana (metais)	7,78	7,55
Mirties atvejai (%)	86 (77)	78 (72)
Santykinė rizika (95 % PI), p-reikšmė	0,97 (0,07, 1,33); 0,848	

Rodmenų medianos, remiantis Kaplan-Meier analize; SR ir p-reikšmės, remiantis Cox regresijos modeliu, koreguojant pagal svarbius prognostinius veiksnius.

a. Apytikrė su gydymu susijusi santykinė rizika, kai < 1 rodo mažesnę riziką vartojant 2,5 mg letrozolo + 1 500 mg lapatinibo, palyginti su 2,5 mg letrozolo + placebas.

b. P-reikšmė, remiantis Cox regresijos modeliu, sluoksniuojant pacientų duomenis pagal ligos lokalizaciją ir pirmesnį adjuvantinį gydymą atrankos metu.

Širdies elektrofiziologija

Lapatinibo poveikis QT intervalui buvo įvertintas vieno aklo, placebu kontroliuojamo, vienos sekos (placebo ir aktyvaus gydymo) kryžminio tyrimo metu, išplitusiais solidiniais navikais sergantiems pacientams (EGF114271) (n = 58). Per 4 dienų gydymo laikotarpį, 12 valandų buvo skiriamos trys atitinkamos placebo dozės, išskyrus ryte ir vakare 1-ąją dieną ir ryte 2-ąją dieną. Vėliau, tokia pačia seka buvo skiriamos trys 2 000 mg lapatinibo dozės. Prieš pradedant gydymą ir tuo pačiu metu 2-ąją ir 4-ąją dieną buvo atlikti elektrokardiogramos (EKG) ir farmakokinetinių mėginių tyrimai.

Įvertintoje populiacijoje (n = 37), didžiausias vidutinis ΔΔQTcF (90 % PI) 8,75 ms (4,08, 13,42) stebėtas praėjus 10 valandų po trečios 2000 mg lapatinibo dozės pavartojimo. ΔΔQTcF viršijo slenkstį 5 ms, o viršutinė riba 90 % PĮ viršijo slenkstį 10 ms skirtingais laiko momentais. Farmakodinaminiai populiacijos (n = 52) rodiklių rezultatai buvo panašūs į įvertintos populiacijos (didžiausias ΔΔQTcF (90 % PI) 7,91 ms (4,13, 11,68) stebėtas praėjus 10 valandų po trečios 2 000 mg lapatinibo dozės pavartojimo).

Yra teigiamas ryšys tarp lapatinibo koncentracijos plazmoje ir ΔΔQTcF. Nustatyta lapatinibo didžiausia vidutinė koncentracija 3 920 (3 450-4 460) ng/ml (geometrinis vidurkis/95 % PI), viršijanti geometrinį vidurkį $C_{max.ss}$ ir 95 % PI, dydžiai stebėti skiriant patvirtintus dozavimo režimus. Kito lapatinibo ekspozicijos padidėjimo galima tikėtis, kai lapatinibas pakartotinai vartojamas su maistu (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius) arba kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais. Skiriant lapatinibo kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais galima tikėtis QTc intervalo pailgėjimo 16,1 ms (12,6-20,3 ms), kaip buvo nustatyta modeliu pagrįstoje prognozėje (žr. 4.4 skyrių).

Maisto įtaka lapatinibo ekspozicijai

Lapatinibo biologinį prieinamumą ir koncentracijas plazmoje didina maistas, priklausomai nuo turinio ir valgymo laiko. Pavartojus lapatinibo dozę praėjus vienai valandai po pavalgymo, sisteminė ekspozicija padidėjo maždaug 2-3 kartus, palyginti su dozės, išgertos likus vienai valandai iki valgymo (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Tyverb tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis krūties vėžiui gydyti (vartojimo vaikams informacija peteikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgerto lapatinibo absoliutus biologinis prieinamumas nežinomas, bet jis yra ne visas ir kintantis (*AUC* variacijų koeficientas yra maždaug 70 %). Serume koncentracijos susidaro medianiniai po 0,25 val. (nuo 0 iki 1,5 val.). Didžiausia lapatinibo koncentracija plazmoje (C_{max}) susidaro maždaug po 4 valandų nuo jo pavartojimo. Kasdien skiriant 1250 mg atsiranda pusiausvyrinės būklės geometrinis vidurkis (variacijų koeficientas) C_{max} dydžiams – 2,43 (76 %) mikrogramai/ml ir *AUC* dydžiams – 36,2 (79 %) mikrogramai*val./ml.

Sisteminė lapatinibo ekspozicija padidėja, kai jis skiriamas su maistu. Skiriant lapatinibą su neriebiu maistu (5 % riebalų (500 kalorijų)) ir su riebiu (50 % riebalų (1 000 kalorijų)), *AUC* atitinkamai padidėjo 3 ir 4 kartus, o C_{max} atitinkamai buvo 2,5 ir 3 kartus didesnė, palyginti su išmatuotomis po pavartojimo nevalgius. Be to, lapatinibo sisteminei ekspozicijai turi įtakos laikas, kuriuo maisto atžvilgiu buvo pavartota vaistinio preparato. Palyginti su vaistinio preparato dozės pavartojimu 1 valandą prieš neriebius pusryčius, vidutiniai *AUC* rodmenys po lapatinibo pavartojimo praėjus 1 valandai po riebaus arba labai riebaus maisto pavalgymo buvo atitinkamai maždaug 2 ir 3 kartus didesni.

Pasiskirstymas

Lapatinibas labai (daugiau kaip 99 %) jungiasi su albuminu ir alfa-1 rūgščiuoju glikoproteinu. Tyrimai *in vitro* parodė, kad lapatinibas yra BCRP (ABCG1) transporterių ir p-glikoproteino (ABCB1) substratas. Be to, lapatinibas kliniškai reikšmingomis koncentracijomis (IC_{50} dydžiai lygūs 2,3 µg/ml) *in vitro* slopina šiuos emanacijos transporterius ir kepenų transporterį OATP 1B1. Šio poveikio kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai ar kitų priešvėžinių vaistinių preparatų veiksmingumui klinikinė reikšmė nežinoma.

Biotransformacija

Lapatinibą ekstensyviai metabolizuoja pirmiausia CYP3A4 ir CYP3A5, mažiau CYP2C19 ir CYP2C8, iki įvairių oksiduotų metabolitų, kurių nė vienas nesudaro daugiau kaip 14 % dozės, randamos išmatose, ar 10 % lapatinibo plazmos koncentracijos.

Lapatinibas *in vitro* kliniškai reikšmingomis koncentracijomis slopina CYP3A (Ki 0,6 iki 2,3 µg/ml) ir CYP2C8 (0,3 µg/ml). Lapatinibas žmogaus kepenų mikrosomų fermentų CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP2D6 ar UGT fermentų (*in vitro* IC_{50} dydžiai buvo didesni ar lygūs 6,9 µg/ml) reikšmingai neslopina.

Eliminacija

Lapatinibo pusinės eliminacijos laikas, išmatuotas pavartojus vienkartinę dozę, ilgėja didinant dozę. Tačiau skiriant lapatinibą kasdien, pusiausvyrinė būklė pasiekiama per 6–7 dienas ir faktinis pusinės eliminacijos laikas tampa 24 valandos. Lapatinibas daugiausia išskiriamas metabolizuotas CYP3A4/5. Be to, papildomai gali būti išskiriamas su tulžimi. Lapatinibas ir jo metabolitai pirmiausia išskiriami su išmatomis. Nepakitusio lapatinibo randama išmatose medianiniai 27 % (nuo 3 iki 67 %) nuo išgertos dozės. Mažiau kaip 2 % išgertos lapatinibo dozės (lapatinibo ar jo metabolitų pavidalu) išskiriama į šlapimą.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Lapatinibo farmakokinetika nebuvo konkrečiai tiriat pacientų organizme, kurių inkstų funkcija sutrikusi arba taikoma hemodializė. Esami duomenys rodo, kad pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinis inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Lapatinibo farmakokinetika buvo tirta pacientų organizme, kurie sirgo vidutiniu (n = 8) ar sunkiu (n = 4) kepenų funkcijos sutrikimu (*Child-Pugh* atitinkamai 7–9 ir daugiau kaip 9 balų), ir 8 sveikų kontrolės grupės pacientų organizme. Pacientams, sergantiems vidutiniu ir sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, sisteminė lapatinibo ekspozicija (*AUC*) pavartojus vienkartinę 100 mg dozę atitinkamai padidėjo maždaug 56 % ir 85 %. Kepenų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams lapatinibą reikia skirti atsargiai (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Lapatinibas tirtas su vaikingomis žiurkėmis ir triušiais, skiriant jiems 30, 60 ir 120 mg/kg per parą geriamąsias dozes. Jokio teratogeninio poveikio nebuvo pastebėta, tačiau žiurkėms per parą duodant ≥ 60 mg/kg dozes (4 kartus didesnes negu laukiama klinikinė ekspozicija žmogui), buvo pastebėtos nedidelės anomalijos (kairiašonė bambos arterija, kaklo šonkauliai, ankstyvas kaulėjimas). Triušiams skiriant 60 ir 120 mg/kg per parą (atitinkamai 8 % ir 23 % laukiamos klinikinės ekspozicijos žmonėms), pastebėtas toksinis poveikis vaikingoms patelėms, o per parą duodant 120 mg/kg dozes – abortai. Skiriant ≥ 60 mg/kg per parą, pastebėta, kad sumažėjo vaisiaus kūno svoris ir atsirado nedidelių skeleto pakitimų. Žiurkių pre- ir postnatalinio vystymosi tyrimo metu skiriant 60 mg/kg per parą dozes (5 kartus didesnes negu laukiama klinikinė ekspozicija žmonėms), sumažėjo jauniklių išgyvenamumas po gimimo iki 21 amžiaus dienos. Šio tyrimo metu didžiausia jokio poveikio nesukėlusi dozė buvo 20 mg/kg per parą.

Per burną vartojamo lapatinibo kancerogeninio poveikio tyrimų duomenimis, vartojant didžiausias tiriamąsias dozes, kurias vartojant vaistinio preparato ekspozicija pelių ir žiurkių patinų organizme buvo iki 2 kartų, o žiurkių patelių organizme iki 15 kartų didesnė, palyginti su *AUC* žmogaus, vartojančio 1 250 mg lapatinibo dozę vieną kartą per parą, pasireiškė sunkūs odos pažeidimai. Kancerogeninis poveikis pelėms nepasireiškė. Kai kuriose žiurkių grupėse, palyginti su kontrolinės grupės gyvūnais, padažnėjo gerybinių mezenterinių limfmazgių hemangiomų. Taip pat padažnėjo inkstų infarktų ir papilų nekrozė žiurkių patelėms, kai ekspozicija buvo 7 ar 10 kartų didesnė, palyginti su ta, kuri būna žmogaus, vartojančio 1 250 mg lapatinibo dozę vieną kartą per parą, organizme. Šio reiškinio reikšmė žmogui neaiški.

Skiriant žiurkių patinams ir patelėms iki 120 mg/kg per parą (patelėms) ir iki 180 mg/kg per parą (patinams) (atitinkamai 8 ir 3 kartus didesnes negu laukiama klinikinė ekspozicija žmonėms) jų lytinei funkcijai, poravimuisi ir vaisingumui jokio poveikio nebuvo. Poveikis žmonių vaisingumui nežinomas.
Atliekant tyrimų rinkinį, įskaitant kiniškojo žiurkėno chromosomų aberacijos testą, *Ames* testą, žmogaus limfocitų chromosomų aberacijos testą ir *in vivo* žiurkių kaulų čiulpų chromosomų aberacijos testą, lapatinibo klastogeninio ar mutageninio poveikio nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė
Povidonas (K30)
Karboksimetilkrakmolo A natrio druska
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis (400)
Polisorbatas 80
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

Lizdinių plokštelių pakuotė

2 metai

Buteliukai

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Tyverb tiekiamas lizdinėse plokštelėse arba buteliukuose.

Lizdinių plokštelių pakuotė

Kombinuotam gydymui Tyverb / kapecitabinu
Kiekvienoje Tyverb pakuotėje yra 70 plėvele dengtų tablečių folijos lizdinėse plokštelėse (poliamido / aliuminio / polivinilo chlorido / aliuminio), kiekvienoje po 10 tablečių. Kiekvienoje plokštelėje yra perforacijos, skirtos nuplėšti plokštelės dalį, kurioje liktų 5 tabletės, sudarančios paros dozę.

Sudėtinėje pakuotėje yra 140 (2 pakuotės po 70) plėvele dengtų tablečių.

Kombinuotam gydymui Tyverb / aromatazės inhibitoriumi
Kiekvienoje Tyverb pakuotėje yra 84 plėvele dengtų tablečių folijos (poliamido / aliuminio / polivinilo chlorido / aliuminio) lizdinėse plokštelėse, kiekvienoje po 12 tablečių. Kiekvienoje plokštelėje yra perforacijos, skirtos nuplėšti plokštelės dalį, kurioje liktų 6 tabletės, sudarančios paros dozę.

Buteliukai

Be to, tiekiami didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai su vaikams sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu, kuriuose yra 70, 84, 105 arba 140 Tyverb plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/440/001-007

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2008 m. birželio 10 d.
Paskutinio perregistravimo data 2019 m. rugsėjo 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tiklalapyje http://www.ema.europa.eu/.

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

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

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos orientacinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos , kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ (VIENA PAKUOTĖ 14 DIENŲ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tyverb 250 mg plėvele dengtos tabletės
lapatinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra lapatinibo ditosilato monohidrato, atitinkančio 250 mg lapatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

70 plėvele dengtų tablečių
84 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/440/001 – 70 tablečių
EU/1/07/440/003 – 84 tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

tyverb 250 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ (SUDĖTINĖ PAKUOTĖ 28 DIENOMS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tyverb 250 mg plėvele dengtos tabletės
lapatinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra lapatinibo ditosilato monohidrato, atitinkančio 250 mg lapatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

140 plėvele dengtų tablečių
Sudėtinė pakuotė: 140 (2 pakuotės, kurių kiekvienoje yra 70) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/440/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

tyverb 250 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ (PAKUOTĖ 14 DIENŲ, SUDĖTINĖS 28 DIENŲ PAKUOTĖS DALIS BE MĖLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tyverb 250 mg plėvele dengtos tabletės
lapatinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra lapatinibo ditosilato monohidrato, atitinkančio 250 mg lapatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

70 plėvele dengtų tablečių

Sudėtinės pakuotės dalys negali būti parduodamos atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/440/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

tyverb 250 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tyverb 250 mg tabletės
lapatinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ IR BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tyverb 250 mg plėvele dengtos tabletės
lapatinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra lapatinibo ditosilato monohidrato, atitinkančio 250 mg lapatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

70 plėvele dengtų tablečių
84 plėvele dengtos tabletės
105 plėvele dengtos tabletės
140 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

tyverb 250 mg [tik ant dėžutės]

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

[tik ant dėžutės]

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

[tik ant dėžutės]
PC
SN
NN

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Tyverb 250 mg plėvele dengtos tabletės
lapatinibas (*lapatinibum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tyverb ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Tyverb
3. Kaip vartoti Tyverb
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tyverb
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Tyverb ir kam jis vartojamas

Tyverb vartojamas gydyti kai kurioms krūties vėžio rūšims (*jeigu naviko ląstelėse yra padidėjusi HER2 ekspresija)*, kai vėžys yra išplitęs už pradinio naviko ribų arba į kitus organus (*išplitęs* arba *metastazavęs* krūties vėžys). Vaistas gali sulėtinti ar sustabdyti vėžinių ląstelių augimą, taip pat gali jas sunaikinti.

Tyverb skiriamas vartoti kartu su kitais vaistais nuo vėžio.

Tyverb skiriamas vartoti **kartu su kapecitabinu** pacientėms, kurioms anksčiau buvo taikytas išplitusio ar metastazavusio krūties vėžio gydymas. Tokio ankstesnio metastazavusio krūties vėžio gydymo sudėtyje turėjo būti trastuzumabas.

Tyverb skiriamas vartoti **kartu su trastuzumabu** pacientėms, kurios serga metastazavusiu krūties vėžiu be hormonų receptorių ir anksčiau buvo taikytas kitas išplitusio ar metastazavusio krūties vėžio gydymas.

Tyverb skiriamas vartoti **kartu su aromatazės inhibitoriumi** pacientėms, kurioms diagnozuotas hormonams jautrus metastazavęs krūties vėžys (krūties vėžys, kuris labiau linkęs augti veikiant hormonams), kurioms šiuo metu nenumatyta chemoterapija.

Informacija apie šiuos vaistus yra atskiruose pakuotės lapeliuose. Informacijos apie šiuos kitus vaistus **klauskite savo gydytojo**.

2. Kas žinotina prieš vartojant Tyverb

Tyverb vartoti negalima
- jeigu yra alergija lapatinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Specialių atsargumo priemonių vartojant Tyverb reikia

Prieš pradėdamas gydyti Tyverb ir gydymo metu, **gydytojas atliks tyrimus, siekdamas įsitikinti, kad Jūsų širdis yra sveika.**

Jeigu Jūs sergate širdies liga, pasakykite apie tai savo gydytojui, prieš pradėdami vartoti Tyverb.

Be to, prieš skiriant Jums Tyverb, gydytojui taip pat svarbu žinoti:
- jeigu sergate plaučių liga;
- jeigu yra plaučių uždegimas;
- jeigu sergate bet kokia kepenų liga;
- jeigu sergate bet kokia inkstų liga;
- jeigu viduriuojate (žr. 4 skyrių).

Prieš pradedant gydymą ir vartojant Tyverb, gydytojas atliks kraujo tyrimus Jūsų kepenų funkcijai patikrinti.

Jeigu Jūs sergate šiomis ligomis, **pasakykite savo gydytojui**.

Sunkios odos reakcijos
Buvo pranešta apie sunkias odos reakcijas vartojant Tyverb. Simptomai gali būti odos išbėrimas, pūslės ir odos lupimasis.

Jeigu pasireiškė kuris nors iš nurodytų simptomų, apie tai kiek galima greičiau pasakykite savo gydytojui.

Kiti vaistai ir Tyverb
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant vaistažolių preparatus ir kitus vaistus, įsigytus be recepto, **arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.**

Labai svarbu, kad pasakytumėte savo gydytojui, jeigu vartojate ar neseniai vartojote toliau išvardytus vaistus. Kai kurie iš jų gali pakeisti Tyverb poveikį arba Tyverb gali turėti įtakos kitų vaistų poveikiui. Tai šie vaistai iš šių grupių:

- jonažolės preparatai (vaistažolių ekstraktas, kuriuo gydoma **depresija**);
- eritromicinas, ketokonazolas, itrakonazolas, posakonazolas, vorikonazolas, rifabutinas, rifampicinas, telitromicinas (vaistai, vartojami **infekcijų** gydymui);
- ciklosporinas (vaistas, vartojamas **slopinti imuninei sistemai**, pavyzdžiui, po organų persodinimo);
- ritonaviras, sakvinaviras (vaistai, vartojami **ŽIV** infekcijai gydyti);
- fenitoinas, karbamazepinas (vaistai nuo **traukulių priepuolių**);
- cizapridas (vaistas, vartojamas **virškinimo sutrikimams** gydyti);
- pimozidas (vaistas nuo kai kurių **psichikos sutrikimų**);
- kvinidinas, digoksinas (vaistai nuo **širdies ligų**);
- repaglinidas (vaistas, vartojamas **diabetui** gydyti);
- verapamilis (vaistas, skiriamas **padidėjusiam kraujospūdžiui** arba **širdies sutrikimams** [*krūtinės anginai*] gydyti);
- nefazodonas (vaistas nuo **depresijos**);
- topotekanas, paklitakselis, irinotekanas, docetakselis (vaistai nuo tam tikro **vėžio**);
- rozuvastatinas (vartojamas **padidėjusiai cholesterolio** koncentracijai kraujyje mažinti);

- vaistai, kurie mažina skrandžio rūgštingumą (vartojami gydyti **skrandžio opoms** ar **nevirškinimui**).

Pasakykite savo gydytojui, jei vartojate ar neseniai vartojote kurį nors iš šių vaistų.

Jūsų gydytojas patikrins, kokius vaistus Jūs vartojate, siekdamas įsitikinti, kad nevartojate tų vaistų, kurių negalima vartoti kartu su Tyverb. Gydytojas patars, kokius alternatyvius vaistus galite vartoti.

Tyverb vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydantis Tyverb, negalima gerti greipfrutų sulčių. Tai gali pakeisti vaisto veikimą.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Tyverb poveikis nėštumo metu nežinomas. Jei esate nėščia, Jums negalima vartoti Tyverb, nebent gydytojas būtinai Jums jį rekomenduotų.

- **Jei esate nėščia** ar planuojate pastoti, **pasakykite gydytojui**.
- Gydymo Tyverb metu ir dar bent 5 dienas po paskutinės dozės pavartojimo **naudokite patikimus kontracepcijos metodus**, kad išvengtumėte nėštumo.
- **Jei pastojote** vartodama Tyverb, **pasakykite savo gydytojui**.

Nežinoma, ar Tyverb išsiskiria į motinos pieną. Vartodama Tyverb ir dar bent 5 dienas po paskutinės dozės pavartojimo, nežindykite.
- **Jeigu žindote** ar planuojate žindyti, **pasakykite savo gydytojui.**

Jeigu Jums kas nors neaišku, prieš pradėdama vartoti Tyverb kreipkitės į **savo gydytoją ar vaistininką**, kad Jums viską paaiškintų.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jūs pats turite nuspręsti, ar galite vairuoti ir atlikti užduotis, kurioms reikia daugiau dėmesingumo. Šalutinis Tyverb poveikis galėtų pakenkti gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Šie reiškiniai aprašyti 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“.

Tyverb sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Tyverb

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Tikslią Tyverb dozę nustatys gydytojas, atsižvelgdamas į tai, kokio tipo krūties vėžys gydomas.

Jeigu Tyverb skiriamas vartoti **kartu su kapecitabinu,** įprasta dozė yra **5 Tyverb tabletės per parą.** Dozę reikia suvartoti per vieną kartą.

Jeigu Tyverb skiriamas vartoti **kartu su trastuzumabu,** įprasta dozė yra **4 Tyverb tabletės per parą.** Dozę reikia suvartoti per vieną kartą.

Jeigu Tyverb skiriamas vartoti **kartu su aromatazės inhibitoriumi**, įprasta dozė yra **6 Tyverb tabletės per parą.** Dozę reikia suvartoti per vieną kartą.

Paskirtą dozę gerkite kievieną dieną tiek laiko, kiek nurodė gydytojas.

Gydytojas nurodys kitų kartu vartojamų vaistų nuo vėžio dozę ir kaip ją vartoti.

Tablečių gėrimas

- **Nurykite visas tabletes** vieną po kitos nekramtant ir **užsigeriant vandeniu** kasdien tuo pačiu laiku.
- **Tyverb reikia gerti likus ne mažiau kaip vienai valandai iki valgio arba praėjus ne mažiau kaip vienai valandai po pavalgymo**. Tabletes kiekvieną dieną išgerkite tuo pačiu laiku valgio atžvilgiu, pavyzdžiui: galite visada išgerti tabletes likus vienai valandai iki pusryčių.

Vartojant Tyverb

- Atsižvelgdamas į tai, koks šalutinis poveikis Jums pasireiškia, gydytojas gali rekomenduoti sumažinti dozę ar laikinai nutraukti gydymą.
- Be to, prieš pradedant gydymą ir vartojant Tyverb, gydytojas atliks tyrimus širdies ir kepenų funkcijai patikrinti.

Ką daryti pavartojus per didelę Tyverb dozę?

Nedelsiant susisiekite su savo gydytoju ar vaistininku. Parodykite jiems vaisto pakuotę (jei tai įmanoma).

Pamiršus pavartoti Tyverb

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Išgerkite kitą dozę įprastu laiku.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunki alerginė reakcija yra retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti 1 iš 1 000 žmonių), bet gali greitai išsivystyti.
Jo simptomai gali apimti:
- Odos išbėrimą (įskaitant niežtintį, gumbuotą išbėrimą)
- Neiprastą švokštimą ar sunkumą kvėpuoti
- Akių vokų, lūpų ar liežuvio patinimą
- Raumenų ar sąnarių skausmus
- Kolapsą ar samonės aptemimą

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu jums pasireiškia kuris nors iš šių simptomų. Tablečių daugiau nevartokite.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Viduriavimas (dėl to galite netekti skysčių bei patirti sunkesnių komplikacijų).
  Pasakykite savo gydytojui nedelsdami, kai tik pasireiškia pirmieji viduriavimo požymiai (tuštinimasis skystomis išmatomis), nes svarbu iš karto pradėti gydymą. Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jeigu viduriavimas sunkėja. *Daugiau patarimų, kaip sumažinti viduriavimo riziką, žr. 4 skyriaus pabaigoje.*

- Išbėrimas, odos sausmė, niežulys
  Pasakykite savo gydytojui, jeigu atsirado odos išbėrimas. *Daugiau patarimų, kaip sumažinti odos išbėrimo riziką, žr. 4 skyriaus pabaigoje.*

Kitas labai dažnas šalutinis poveikis:

- apetito netekimas;
- pykinimas;
- vėmimas;
- nuovargis, silpnumas;
- nevirškinimas;
- vidurių užkietėjimas;
- burnos skausmingumas/burnos išopėjimas;
- pilvo skausmas;
- miego sutrikimas;
- nugaros skausmas;
- plaštakų ir pėdų skausmas;
- sąnarių ar nugaros skausmas;
- rankų delnų ir kojų padų odos reakcija (įskaitant dilgčiojimą, nutirpimą, skausmą, patinimą ar paraudimą);
- kosulys, dusulys;
- galvos skausmas;
- kraujavimas iš nosies;
- kraujo samplūdis į veidą ir kaklą;
- neįprastas plaukų slinkimas arba retėjimas.

Pasakykite savo gydytojui, jei šie simptomai sunkėja ar darosi varginantys.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Poveikis širdies veiklai.

Daugeliu atvejų šalutinis poveikis širdžiai nesukelia jokių simptomų. Jeigu jums atsirastų simptomų, susijusių su šiuo šalutiniu poveikiu, tai būtų nereguliarus širdies plakimas ir dusulys.

- Kepenų funkcijos sutrikimai, kurie gali sukelti niežėjimą, akių arba odos pageltimą (*geltą*), šlapimo patamsėjimą, nemalonų pojūtį viršutiniame dešiniajame pilvo plote.
- Nagų sutrikimai (pvz., nesunki infekcija arba odelių paburkimas).
- Odos įtrūkimai (gilūs odos įtrūkimai arba suskilinėjusi oda).

Pasakykite savo gydytojui, jei Jums pasireiškia bet kuris iš šių simptomų.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Gydymo sukeltas plaučių uždegimas, dėl kurio gali atsirasti dusulys ar kosulys

Pasakykite savo gydytojui, jeigu Jums atsirado šių simptomų.

Kitas nedažnas šalutinis poveikis

- Kraujo tyrimų pokyčiai, kurie rodo kepenų funkcijos sutrikimą (paprastai lengvą ir laikiną).

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- Sunkios alerginės reakcijos (*žr. informaciją 4 skyriaus pradžioje*).

Kai kurių šalutinių poveikių dažnis yra nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- Nereguliarus širdies plakimas (širdies elektrinio aktyvumo pokytis);
- Sunki odos reakcija, kuri gali būti: išbėrimas, odos paraudimas, pūslių susidarymas ant lūpų, akių ar burnos, odos lupimasis, karščiavimas ar bet kuris iš šių derinių;
- Plautinė arterinė hipertenzija (padidėjęs kraujospūdis plaučių arterijose [kraujagyslėse]).

Jeigu pasireiškė kitas šalutinis poveikis

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį.

Viduriavimo ir odos išbėrimo rizikos mažinimas

Tyverb gali sukelti sunkų viduriavimą

Jeigu vartojant Tyverb pasireiškia viduriavimas:

- gerkite daug skysčių (8-10 stiklinių per parą), pavyzdžiui, vandens, sportininkams skirtų gėrimų ar kitokių grynų skysčių;
- valgykite neriebų, baltymingą maistą, venkite riebaus, aštraus maisto;
- valgykite virtas daržoves, venkite neapdirbtų daržovių ir lupkite vaisių odeles prieš valgant;
- venkite pieno ir pieno produktų (įskaitant ledus);
- venkite augalinių maisto papildų (kai kurie gali sukelti viduriavimą).

Jeigu nenustojate viduriuoti, **pasakykite gydytojui**.

Tyverb gali sukelti odos išbėrimą

Gydytojas apžiūrės odą prieš pradedant gydymą ir gydymo metu.
Prižiūrėkite jautrią odą:

- prauskitės prausikliais be muilo;
- naudokite bekvapes, nesukeliančias alergijos kosmetikos priemones;
- naudokite apsaugines priemones nuo saulės (apsaugos nuo saulės koeficientas [SPF] 30 ar didesnis).

Pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškė odos išbėrimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Tyverb

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės, buteliuko ar kartono dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Tyverb sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra lapatinibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra lapatinibo ditosilato monohidrato, atitinkančio 250 mg lapatinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra: mikrokristalinė celiuliozė, povidonas (K30), karboksimetilkrakmolo A natrio druska, magnio stearatas, hipromeliozė, titano dioksidas (E171), makrogolis (400), polisorbatas 80, geltonasis geležies oksidas (E172) ir raudonasis geležies oksidas (E172).

Tyverb išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tyverb plėvele dengtos tabletės yra ovalo formos, abipus išgaubtos, geltonos, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje pažymėta „GS XJG".

Tyverb tiekiamas lizdinėse plokštelėse arba buteliukuose.

Lizdinių plokštelių pakuotė
Vienoje Tyverb pakuotėje yra 70 arba 84 tabletės aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse, po 10 arba 12 tablečių kiekvienoje. Lizdinės plokštelės yra viduryje perforuotos ir gali būti dalinamos į dvi dalis po 5 arba 6 tabletes, priklausomai nuo pakuotės dydžio.

Tyverb taip pat tiekiamas po 140 tablečių sudėtinėje pakuotėje, kuri susideda iš dviejų pakuočių po 70 tablečių lizdinėse plokštelėse.

- Buteliukai

Be to, tiekiami plastiko buteliukai, kuriuose yra 70, 84, 105 arba 140 Tyverb tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

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

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

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

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu/.